Synthese und Reaktionen von 14,15-Dihydroxy- und 14,15-Epoxy-5α-Androstan-Derivaten

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Würde eines Doktors der Philosophie
vorgelegt der
Philosophisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Universität Basel

von
André S. J. Nikitin
aus Basel/Schweiz und Strasbourg/France
Basel 1970

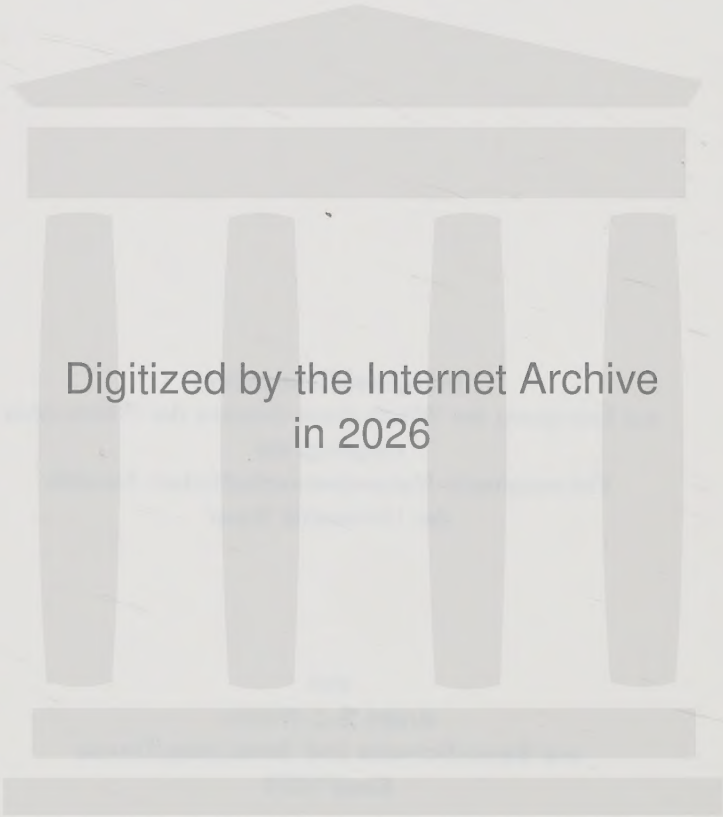
Hausdruckerei CIBA-GEIGY AG, Basel

Synthese und Reaktionen von 14,15-Dihydroxy- und 14,15-Epoxy-5α-Androstan-Derivaten

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Würde eines Doktors der Philosophie
vorgelegt der
Philosophisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Universität Basel

von
André S. J. Nikitin
aus Basel/Schweiz und Strasbourg/France
Basel 1970

Hausdruckerei CIBA-GEIGY AG, Basel



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546026_0001

Genehmigt von der Philosophisch-
Naturwissenschaftlichen Fakultät
auf Antrag der Herren Professoren

Dr. Ch. Tamm
Dr. C.A. Grob

Basel, den 20. Januar 1970

Prof. S. Fallab
Dekan

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Die vorliegende Arbeit wurde in den Laboratorien des Institutes für organische Chemie der Universität Basel unter der Leitung von Herrn Professor Dr. Ch. Tamm ausgeführt.

Meinem Lehrer, Herrn Prof.Dr.Ch.Tamm
gebührt mein herzlicher Dank für
seine stete Hilfsbereitschaft.

Meinen lieben Eltern

in Dankbarkeit gewidmet.

INHALTSUEBERSICHT

I Theoretischer Teil

1. Einführung

2. Synthesen

2.1. Versuche zur Synthese von 14,15α-Dihydroxy-4-androsten-3,17-dion (8).

2.2. Synthese von 3β,17β-Diacetoxy- und 3β,17β-Dibenzoyloxy-14,15β-dihydroxy-5α,14β-androstan (17) bzw.(19).

2.3. Weitere Versuche zur Herstellung von 14α,15α-Dihydroxy-5α-androstan-Derivaten.

2.4. Umsetzung von 3β,17β-Diacetoxy-15β-mesyloxy-14-hydroxy-5α,14β-androstan (20) mit NaJ in Eisessig zu 3β-Acetoxy-5α,14β-androst-16-en-15-on (21).

2.5. Synthesen und Reaktionen von 3β,17β-Diacetoxy-14,15α-epoxy-5α-androstan (38) und 3β17β-Diacetoxy-14,15β-epoxy-5α,14β-androstan (34).

II Experimenteller Teil

Allgemeines

1. Versuche zur Synthese von 14,15α-Dihydroxy-4-androsten-3,17-dion (8).

   1.1. Versuch zur mikrobiologischen Hydroxylierung von 4-Androsten-3,17-dion (5) mit Mucor parasiticus.

   1.2. 14 -Hydroxy-4-androsten-3,17-dion (6) aus 14 ,17α,21-Trihydroxy-4-pregnen-3,20-dion (10).

   1.3. Versuche zur Herstellung von 4,14-Androstadien-3,17-dion (7) aus 14α-Hydroxy-4-androsten-3,17-dion (6) mit p-Toluolsulfonsäure.

2. Synthese von 3β,17β-Diacetoxy- und 3β,17β-Dibenzoyloxy-14,15β-dihydroxy-5α,14β-androstan (17)bzw. (19).

   2.1. 3β,14,17β-Trihydroxy-5α-androstan (11) aus 14-Hydroxy-4-androsten-3,17-dion (6).

   2.2. 3β,17β-Diacetoxy-14-hydroxy-5α-androstan (12) aus 3β,14,17β-Trihydroxy-5α-androstan (11).

   2.3. 3β,17β-Diacetoxy-5α-androsten-14 (15) aus 3β,17β-Diacetoxy-14-hydroxy-5α-androstan (12).

   2.4. 3β,17β-Diacetoxy-14,15β-dihydroxy-5α,14β-androstan (17) aus 3β,17β-Diacetoxy-5α-androsten-14 (15).

   2.5. 3β,15β,17β-Triacetoxy-14-hydroxy-5α,14β-androstan (18) aus 3β,17β-Diacetoxy-14,15β-dihydroxy-5α,14β-androstan (17).

2.6. 3β,17β-Dibenzoyloxy-14-hydroxy-5α-androstan (13) aus 3β,14,17β-Trihydroxy-5α-androstan (11).

2.7. 3β,17β-Dibenzoyloxy-5α-androsten-14 (16) und 3β,17β-Dibenzoyloxy-5α-androsten-8 (14). (14) aus 3β,17β-Dibenzoyloxy-14-hydroxy-5α-androstan (13).

2.8. 3β,17β-Dibenzoyloxy-14,15β-dihydroxy-5α,14β-androstan (19) aus 3β,17β-Dibenzoyloxy-5α-androsten-14 (16).

3. Weitere Versuche zur Herstellung von 14α,15α-Dihydroxy-5α-androstan-Derivaten.

3.1. Versuche zur 15-Hydroxylierung von 14-Hydroxy-4-androsten-3,17-dion (6) und 14,17α,21-Trihydroxy-4-pregnen-3,20-dion (10).

3.2. Umsetzung von 3β,17β-Diacetoxy-5α-androsten-14 (15) mit J_2 und Ag-Acetat.

4. Umsetzung von 3β,17β-Diacetoxy-15β-mesyloxy-14-hydroxy-5α,14β-androstan (20) mit NaJ in Eisessig zu 3β-Acetoxy-5α,14β-androst-16-en-15-on (21).

4.1. 3β,17β-Diacetoxy-15β-mesyloxy-14-hydroxy-5α,14β-androstan (20) aus 3β,17β-Diacetoxy-14,15β-dihydroxy-5α,14β-androstan (17).

4.2. Umsetzung von 3β,17β-Diacetoxy-15β-mesyloxy-14-hydroxy-5α,14β-androstan (20) mit NaJ in Eisessig zu 3β-Acetoxy-5α,14β-androst-16-en-15-on (21)

4.3. 3β-Acetoxy-5α,14β-androstan-15-on (22) aus 3β-Acetoxy-5α,14β-androst-16-en-15-on (21).

5. Synthese und Reaktionen von 3β,17β-Diacetoxy-14,15α-epoxy-5α-androstan (38) und 3β,17β-Diacetoxy-14,15β-epoxy-5α,14β-androstan (34).

5.1. 3β,17β-Diacetoxy-14,15α-epoxy-5α-androstan (38) und 3β,17β-Diacetoxy-14,15β-epoxy-5α,14β-androstan (34) aus 3β,17β-Diacetoxy-5α-androsten-14 (15).

5.2. Umsetzung von 3β,17β-Diacetoxy-14,15α-epoxy-5α-androstan (38) mit NaJ in Eisessig zu 3β-Acetoxy-5α,14β-androst-16-en-15-on (21).

5.3. 3β,17β-Diacetoxy-5α,14β-androstan-15-on (37) aus 3β,17β-Diacetoxy-14,15α-epoxy-5α-androstan (38).

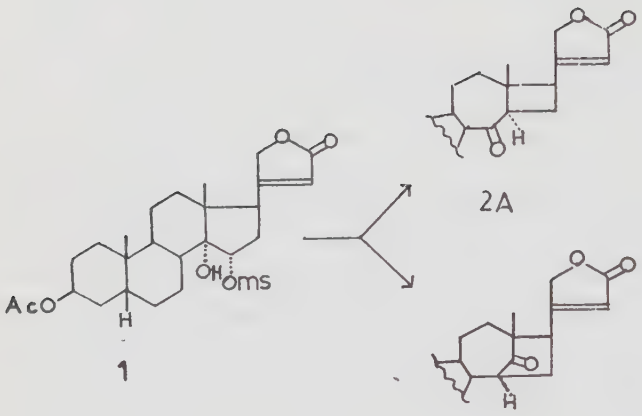
5.4. 3β,17β-Diacetoxy-14,15α-dihydroxy-5α,14β-androstan (39) aus 3β,17β-Diacetoxy-14,15α-epoxy-5α-androstan (38).

5.5. 3β,17β-Diacetoxy-14,15β-epoxy-5α,14β-androstan (34) aus 3β,17β-Diacetoxy-14,15α-dihydroxy-5α,14β-androstan (39)

I THEORETISCHER TEIL

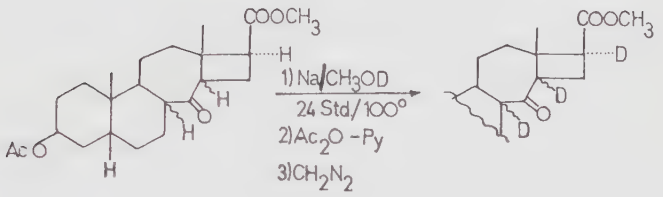
1. Einführung und Problemstellung

Bei der Umsetzung von 3β-Acetoxy-14-hydroxy-15α-mesyloxy 20 (22)-enolid (1) mit NaJ in Eisessig nach Bernstein etal. [1] erhielt Schüpbach [2] in ca. 10% Ausbeute ein krist. Produkt, das weder Schwefel noch Jod enthielt. Die Analysenwerte passten sehr gut auf die Summenformel $C_{25}H_{36}O_5$. Das UV.-Spektrum zeigte das leicht verstärkte Absorbtionsmaximum des intakten Butenolidringes bei 216 nm. ($\log\varepsilon = 4{,}22$) sowie ein zweites, neues Maximum bei 290 nm. ($\log\varepsilon = 1{,}9$) das auf eine isolierte Ketogruppe deutete. Im IR.-Spektrum war neben den normalen Banden des Butenolidringes bei 1783, 1751 und 1634 cm^{-1} eine neue C=O-Streckschwingung bei 1695 cm^{-1} zu finden. Auffallend war das eindeutige Fehlen einer HO-Schwingung. Das NMR.-Spektrum zeigte bei 4,62 ppm. das schwach aufgespaltene Dublett (2H, Kopplungskonstante $J = 1{,}5$ Hz.) und bei 5,88 ppm. das ebenfalls schwach aufgespaltene Dublett des Vinylprotones (1H, $J = 1{,}0$ Hz.) des Butenolidringes, sowie bei 2,06 ppm. die drei Protonen der Acetylgruppe. Ausserdem erscheint im Bereich von 3,0-2,7 ppm. ein Signalhaufen, bei dem es sich wahrscheinlich um die zu einer Ketogruppe α-ständigen Protonen handelt. Sie waren aber nicht deutlich aufgespalten und konnten deshalb nicht zugeordnet werden. Auffallend war das stark nach tieferem Feld verschobene Signal der 18-Methylgruppe bei 1,20 ppm. Die ORD.-Kurve zeigte einen stark negativen Cotton-Effekt bei 2,68 nm. Auf Grund dieser Beobachtungen gelangte Schüpbach [2] zur Auffassung, dass das Reaktionsprodukt entweder die Struktur 2A oder 2B besitze, die beide durch eine Umlagerung entstanden sind:



Aus der postulierten Umlagerungsreaktion ist ersichtlich, dass die am C-15 durch Verlust der Mesyloxygruppe entstandene positive Ladung durch Wanderung der C13-C14-Bindung oder aber der C8-C14-Bindung nach C15 stabilisiert werden kann. Für die erste Alternative sprechen folgende Argumente:
Die C13-C14-Bindung ist antiperiplanar zur 15-Mesyloxygruppe, was eine sterisch günstige Voraussetzung für die Umlagerung darstellt. Das stark nach tiefem Feld verschobene Signal der 18-CH_3-Gruppe (am Vier-Ring) im NMR.-Spektrum stimmt gut mit dieser Hypothese überein. Ist die postulierte Struktur richtig so sollte eine Enolisierung der Ketogruppe in 2a nach C-8 sowie nach C-15 möglich sein, da in der vorgeschlagenen Konfiguration eine sp^2-Hybridisierung zustande kommen kann. Die enolischen H-Atome sollten durch Deuterium austauschbar sein. In der Tat fanden Zürcher und Tamm [3], dass im entsprechenden Aetiansäuremethylester 3 beim erhitzen mit Na und Deuteromethanol (2 Std/100°) 3 H-Atome durch Deuterium ausgetauscht

werden, wie in Strukturformel 4 ersichtlich ist.



3 4

Die Alternative 2b scheidet damit aus. Sie wäre auch weniger wahrscheinlich gewesen, da die wandernde C8-C14-Bindung nicht antiperiplanar zur 15α-Mesyloxygruppe steht. Ferner ist bei dieser Struktur eine Enolisierung der Ketogruppe im Sieben-Ring nicht möglich, da die sp^2-Hybridisierung an diesem Brükkenkopf sehr erschwert ist. Die Umlagerung hat somit zu einem Vertreter der bisher unbekannten Klasse der C-Homo-D-Nor-Steroide geführt. Die Einzelheiten über den Mechanismus dieser Reaktion (zyklischer Verlauf, mögliche ionische Zwischenstufen etc..) sind nicht abgeklärt. Die C/D-Ringverknüpfung müsste nach postuliertem Reaktionsverlauf trans sein, aber da eine Isomerisierung über die Enolformen unter den Reaktionsbedingungen (Rückfluss mit Eisessig) möglich ist, dürfte sich die thermodynamisch stabilere Ringverknüpfung ausbilden. Welches diese ist bleibt offen.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es nun, die erwähnten Einzelheiten der Umlagerungsreaktion abzuklären. Aus praktischen Gründen (siehe unten) wurden für diese Studie Modellsubstanzen aus der Androstan-Reihe gewählt.

Zunächst sind einige energetische Betrachtungen über diese Reaktion anzustellen. Die Umlagerung von 1 zu 2a führt von einem 5-gliedrigen zu einem 4-gliedrigen und von einem 6-gliedrigen zu einem 7-gliedrigen Ring. Das entstandene Ringsystem ist also wesentlich gespannter als dasjenige des Edukts. Wie gross ist nun die benötigte Energie um das energetisch ungünstigere Produkt zu erhalten? Um diese Frage zu beantworten müsste man die Aktivierungsenergie, also die Energiedifferenz zwischen dem Grundzustand des Edukts und einem allfälligen Uebergangszustand oder Zwischenprodukt, kennen. Diese ist jedoch unbekannt, da der Mechanismus der Umlagerung bisher noch nicht untersucht worden ist. Einzig die Energiedifferenz zwischen Edukt und Umlagerungsprodukt kann abgeschätzt werden. Die Tabelle der Verbrennungswärmen von Cycloalkanen in Funktion der Ringgrösse nach Eliel [4] gibt uns darüber Auskunft.

Verbrennungswärmen von Cycloalkanen *

n	Hc/n	Hc/n - 157,4
4	166,6	9,2
5	163,95	1,3
6	157,4	0,0
7	158,3	0,9

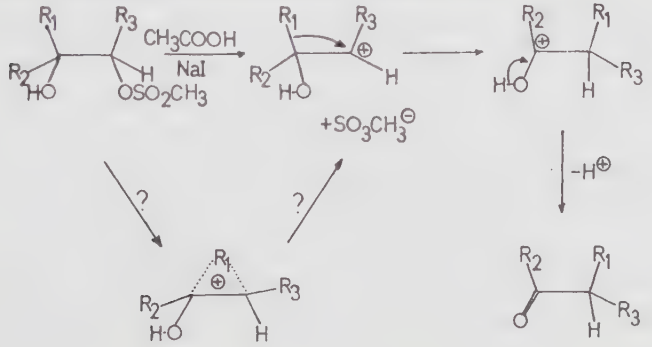
* Pro Methylengruppe in Kcal/mol Cycloalkan in gasförmigem Zustand. Es bedeuten : n = Anzahl Methylengruppen und
Hc = Verbrennungswärme

Der Energieunterschied in Kcal/mol zwischen Cyclopentan und Cyclobutan einerseits, Cyclohexan und Cycloheptan anderseits ist folgedessen:

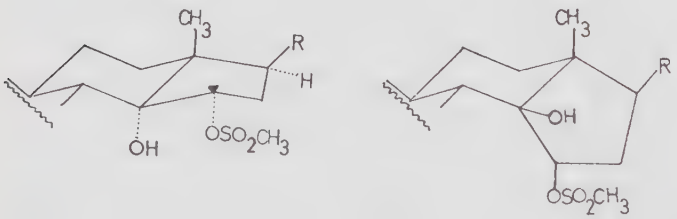
(9,2 x 4) - (1,3 x 5)	=	19,70 Kcal/mol
(0,9 x 7) - (0,0 x 6)	=	6,30 Kcal/mol
Summe	=	26,00 Kcal/mol

Zu beachten ist jedoch, dass sich Eliel's Tabelle auf die Verbrennungswärmen der einzelnen Cycloalkane im Gaszustand bezieht. In der in Lösung sich abspielenden Umlagerung sind die betreffenden Cycloalkane Teil eines starren Ringsystems. Die Berechnung ermöglicht uns daher nur eine Abschätzung der Energiedifferenz zwischen Edukt und Produkt. Sie zeigt, dass das Reaktionsgleichgewicht auf Seiten des Edukts liegen muss. Obwohl die thermodynamischen Voraussetzungen ungünstig zu sein scheinen, finden sich in der Literatur Beispiele von D-Nor-Steroiden, welche auf eine gewisse Stabilität des Cyclobutanringes im Streoidskelett weisen [5].

Im Weiteren ist zu untersuchen, welche stereochemischen Voraussetzungen das Edukt der Umlagerung erfüllen muss. Vergleiche mit ähnlichen Reaktionen aus der Literatur lassen folgende zwei Mechanismen als am wahrscheinlichsten erscheinen, nämlich zunächst eine Pinakol-Umlagerung:

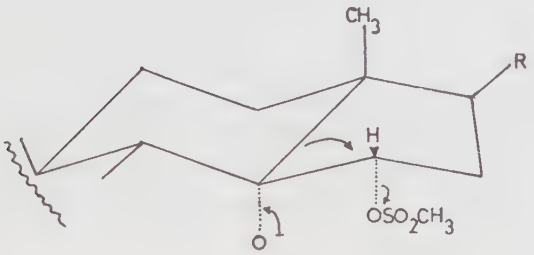


Die von Schüpbach benützten Bedingungen (NaJ in Eisessig/ Rückfluss) eignen sich gut für eine Solvolyse des Mesylats. Das entstehende, sekundäre Carboniumion kann durch das im Ueberschuss anwesende NaJ stabilisiert werden. Sollten die Elektronen der wandernden C13-C14-Bindung in einem 3-Zentren-2-Elektronen-Uebergangszustand am Abgang der Mesyloxygruppe beteiligt sein, dann müssten wandernde Bindung und Abgangsgruppe antiperiplanar sein. Ein solcher, meist synchron verlaufender, Mechanismus wird bei diesen pinakolähnlichen Umlagerungen in der Regel postuliert. Betrachtungen an Modellen zeigen, dass die 14α-Hydroxy-15α-mesyloxy- und die 14β-Hydroxy-15β-mesyloxy-Gruppierung diese stereochemischen Voraussetzungen erfüllt:



In der Newman-Projektion entlang der C14-C15-Bindung stehen bei beiden Isomeren die wandernde C13-C14-Bindung und die austretende C15-OSO_2CH_3-Bindung in einem Winkel von 160° zueinander. Die für einen günstigen Reaktionsverlauf vorausgesetzte Antiperiplanarität ist annähernd erfüllt. Wäre hingegen die Mesyloxygruppe im ersten Fall β-ständig, bzw. im zweiten Fall α-ständig, so stünden sie in der Newman-Projektion jeweils in einem Winkel von ca. 90° zur C13-C14-Bindung. Diese Konfiguration würde sehr wahrscheinlich die 14,15-Epoxidbildung gegenüber der Umlagerungsreaktion begünstigen.

Nach dem zweiten möglichen Mechanismus, für den sich in der Literatur zahlreiche Beispiele finden (vgl.[5], [6], [7], [8].) geht die 14-Hydroxygruppe mit Base zuerst in ein Anion über, das durch Ketonisierung stabilisiert wird.



Unter den verwendeten Reaktionsbedingungen ist dieser Mechanismus nicht sehr wahrscheinlich, da das $J^{\ominus}$-Anion kaum eine genügend starke Base bilden dürfte. In diesem Zusammenhang sei erwähnt, dass Schüpbach [2] die Ausbeute des Umlagerungsproduktes durch Variation der Reaktionsbedingungen zu verbessern versucht hat:
Mit $CaCO_3$ in Dimethylformamid (20 Std/22°)(vgl. [8]) erhielt er in schlechter Ausbeute nur sehr polare, nicht trennbare Produkte. Ebeso schlechte Resultate gab Kalium-t-butylat in t-Butanol (vgl. [8]). Mit Aluminium-i-propylat in t-Butanol (20 Std/22°) reagiert das Mesylat nicht. Bei höherer Temperatur trat Zersetzung ein. Auch mit $CaCO_3$ in Dimethylsulfoxid trat bei 22° (20 Std) keine Reaktion ein. Ebenso wenig lieferten folgende Mischungen, die mehr solvolytischen Charakter besitzen, brauchbare Produkte:
$AgNO_3$ in Dimethylsulfoxid-Wasser (20 Std/22°), t-Butanol-Eisessig-(4:1)(3Std/Rückfluss), Eisessig-Wasser-(4:1)(3 Std/Rückfluss).

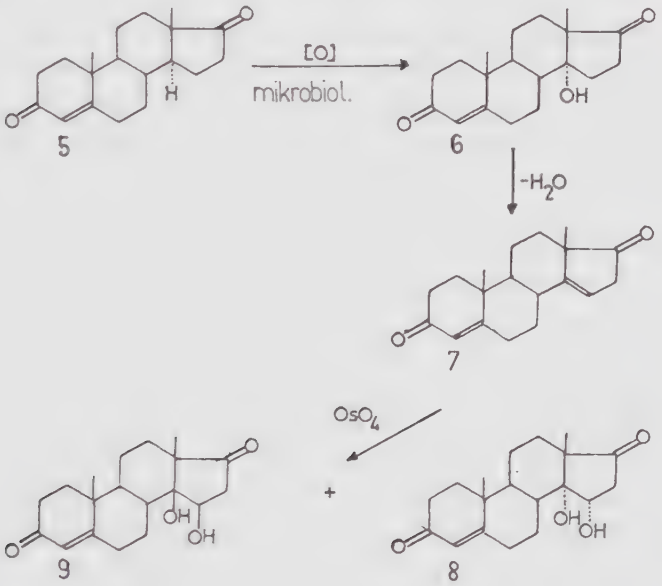
Kochen mit Dimethylsulfoxid-Eisessig-(4:1) und NaJ liefert das Umlagerungsprodukt, jedoch in schlechterer Ausbeute als mit Eisessig und NaJ.

Aus all diesen Gründen schienen für die weitere Untersuchung der Umlagerungsreaktion 14,15α-Dihydroxy-4-androsten-3,17-dion (8) und 14,15β-Dihydroxy-14β-androst-4-en-3,17-dion (9) die geeigneten Modelle zu sein. Auf den weiteren Einsatz von Cardenoliden wurde einerseits wegen der schlechten Zugänglichkeit der benötigten Verbindungen und anderseits wegen der Empfindlichkeit des Butenolidringes gegenüber starken Mineralsäuren, Basen, Oxydations- und Reduktionsmitteln verzichtet. Der ungesättigte Lactonring erschwert auch die Interpretation der spektroskopischen Messresultate.

2. Synthesen

2.1. Versuche zur Synthese von 14,15α-Dihydroxy-4-androsten-3,17-dion (8)

Es war vorgesehen, das für die weiteren Studien benötigte Ausgangsmaterial 8 nach folgendem Reaktionsschema zu synthetisieren:



Zu diesem Zweck sollte das leicht zugängliche 4-Androsten-3,17-dion (5) durch mikrobiologische Hydroxylierung in das 14α-Hydroxy-Derivat (6) übergeführt werden (vgl. [9]). Die anschliessende Reaktion der durch H_2O-Abspaltung erhaltenen Δ^{14}-Verbindung (7) mit OsO_4 sollte das 14α,15α-Diol (8) ergeben, wobei auch das isomere 14β,15β-Diol (9) zu erwarten war. Die Umsetzung von 5 mit Kulturen von Mucor parasiticus, von dem bekannt ist, dass er Δ^4-3-Ketosteroide in 14 -Stellung hydroxyliert (vgl. [10] [11]), verlief jedoch erfolglos.

Es bildeten sich bestenfalls nur Spuren an 6. Das erwünschte 14-Hydroxy-4-androsten-3,17-dion (6) liess sich indessen aus Reichsteins Substanz S (17α,21-Dihydroxy-4-pregnen-3,20-dion) bequem herstellen. Bei der mikrobiologischen 11-Hydroxylierung dieses Pregnanderivates mit Kulturen von Helicostilium piriforme bildet sich oft, entweder als Nebenprodukt, manchmal auch als Hauptprodukt, die 14-Hydroxyverbindung 10, (vgl. [10] [12]). 14α-Hydroxy-Substanz S ist daher leicht in grösseren Mengen erhältlich.* Diese wurde nach den Angaben von Bernstein et al. [12] sowie Brooks und Norymberski [13] mit $NaBiO_3$ in Eiessig-Wasser-(1:1) während 30 Minuten bei Raumtemperatur behandelt. Nach chromatographischer Reinigung an Kieselgel wurde reines 14-Hydroxy-4-androsten-3,17-dion (6) in 87% Ausbeute erhalten. Die Abspaltung von Wasser nach Tanabe und Crowe [14] sollte zur bekannten 14-Anhydroverbindung 7 führen. Es gelang jedoch nicht,die beschriebene Reaktion zu reproduzieren.

Erhitzen von 6 mit p-Toluolsulfonsäure in Toluol während 3Std. unter Rückfluss ergab neben 50% Edukt ein nicht trennbares Gemisch von Zersetzungsprodukten. Ebenso wenig erfolgreich war die Umsetzung mit Trifluoracetanhydrid in Pyridin (15 Std/Raumtemperatur), $SOCl_2$ in Pyridin; geschmolzenem $KHSO_4$ in Acetanhydrid (1 Std/Rückfluss) nach Sondheimer et al. [15] sowie nach Ishii [16]. Nachdem sich gezeigt hatte, dass auch 4-Androsten-3,17-dion 5, das die 14 -Hydroxylgruppe nicht enthält, unter diesen Bedingungen sich weitgehend zersetzt, wurden die Versuche zur Wasserabspaltung in 6 abgebrochen. Auch Mamlock et al. [17]warennicht im Stande die beschriebene Reaktion zu wiederholen. Einzig bei der Behandlung von 6 mit Polyphosphorsäure bei 22° erhielten sie das 4,14-Androstadien-3,17-dion (7) in 2% Ausbeute.

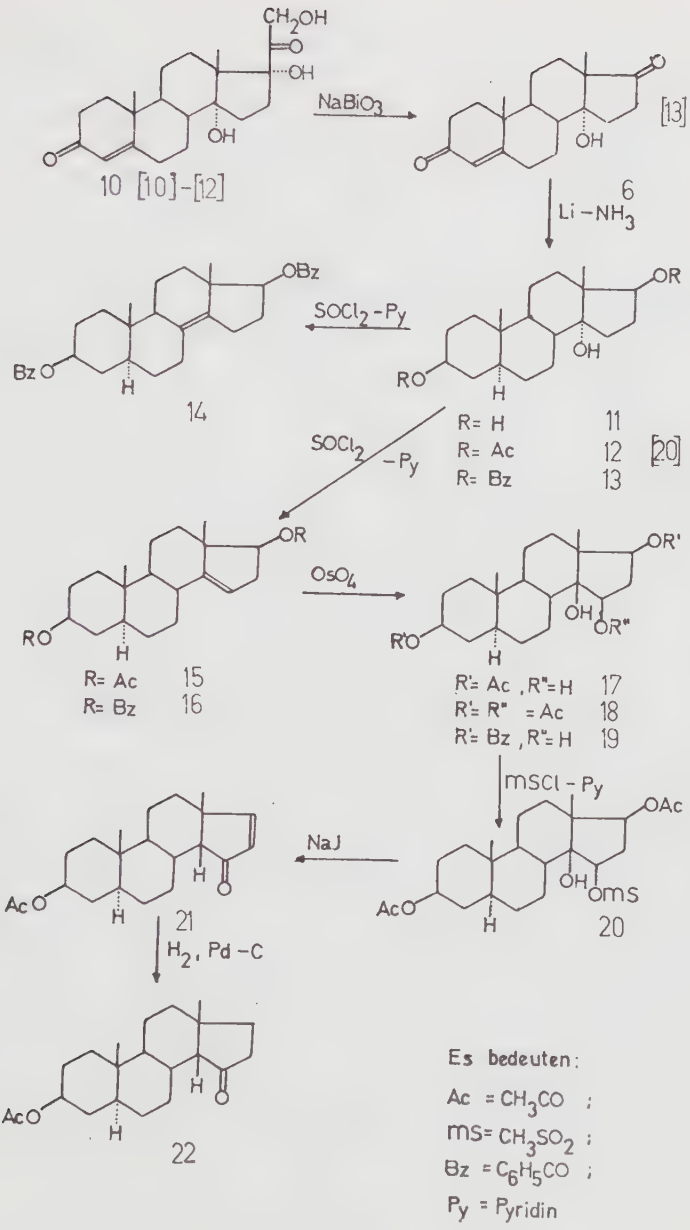
* Wir danken Prof.G.Ourisson, Strasbourg, für die freundliche Ueberlassung einer grösseren Menge von 14α-Hydroxy-Subst. S

Hauptprodukt war 4,15-Androstadien-3,17-dion (75% Ausbeute). Unter sauren Bedingungen verschiebt sich die Δ^{14}-Doppelbindung nach der 15-Stellung, wo sie in Konjugation mit der 17-Ketogruppe tritt.

2.2. Synthese von 3β,17β-Diacetoxy-und 3β,17β-Diebenzoyloxy-14,15β-dihydroxy-5α,14β-androstan (17) bzw. (19).

Da die Elimination der 14α-Hydroxygruppe in 6 sich nicht in befriedigender Weise durchführen liess, wurde beschlossen, die störende 3-Keto-Δ^4-Gruppierung sowie die 17-Ketogruppe mit Li in flüssigem Ammoniak nach Johnson [18] zu reduzieren. Varianten dieser Reduktionsmethode, ihr Mechanismus sowie thermodynamische Produktbestimmung sind von Hückel eingehend untersucht worden [19]. So ist bekannt, dass in der Regel aus Δ^4-3-Keto-steroiden die thermodynamisch günstigere 3β-Hydroxy-Verbindung mit trans-Verknüpfung der Ringe A und B entsteht. In 17-Stellung ist eine pseudo-äquatoriale 17β-Hydroxygruppe zu erwarten. Die mit Li in Aethanol und flüssigem Ammoniak durchgeführte Reduktion von 4-Androsten-3,17-dion (6) lieferte das noch unbekannte 3β,14 ,17β-Trihydroxy-5α-androstan (11) ($C_{19}H_{32}O_3$) in 85% Ausbeute. Behandlung von 11 mit Acetanhydrid in Pyridin bei 35° ergab das bekannte 3β,17β-Diacetoxy-14 -hydroxy-5α-androstan (12) [20], womit auch im Reduktionsprodukt 11 die Konformation der chiralen C-Atome No. 3,5 und 17 bewiesen ist. Die Umsetzung von 12 mit $SOCl_2$ in Pyridin bei -10° führte zur krist. Anhydroverbindung 15 ($C_{23}H_{34}O_4$). Mit Tetranitromethan ergab sie eine Gelbfärbung. Die 14-Stellung der Doppelbindung, die nach früherer Erfahrung die Wahrscheinlichere ist (vgl. Bloom et al. [21] sowie Corey [22]), wurde spektroskopisch wie folgt bewiesen: liegt ein ^{14}-Olefin vor, ist in 15-Stellung ein vinylisches H-Atom vorhanden. Dieses trat in der Tat im IR.-Spektrum bei 3040 cm^{-1} (C=C-H) und bei 1640 cm^{-1} (C=C) auf. Weiter waren noch die üblichen Acetatschwingungen bei 1735

(C=O), 1240 (C-O-C asym.) und 1020 cm^{-1} (C-O-C sym.) sowie die Methylschwingungen bei 1735 cm^{-1} sichtbar. Im NMR.-Spektrum in $CDCl_4$ waren zwischen 5,15 und 4,5 ppm. Signale zu erkennen, die nach der Integrationskurve 3 Protonen entsprachen. Das vinylische 15-H-Atom steht mit dem 16α-und 16β-Proton jeweils in einem Winkel von 16°, was eine Kopplung von $J_{15,16\alpha}$ und $J_{15,16\beta}$ von je 2 Hz. zur Folge hat. Dieses enge Triplett wurde bei 5,05 Hz. vermutet. Die anderen Signale bei 4,95 und 4,80 sowie bei ca. 4,6 ppm. wurden den 17α-H- und 3α-H-Atomen zugeordnet. Eine genaue Interpretation war nicht möglich, weil die Signale teilweise zusammenfallen. Jedoch ist zu beachten, dass im Falle des 8(14)-Olefins zwischen 5,15 und 4,5 ppm. nur die Signale von 2 Protonen sichtbar wären, nämlich das 3α-H und das 17α-H, aber keine Vinyl-Protonen. Ausserdem stimmten die nach Zürcher [35] [36] berechneten Werte für die Signale der angulären Methylgruppen gut mit den gemessenen Werten überein: 1,00 (18-CH_3, brechnet 1,003 ppm.) und 0,870 ppm. (19-CH_3, berechnet 0,850 ppm.). Damit ist die 14-Stellung für die olefinische Doppelbindung bewiesen. Es sei noch erwähnt, dass entgegen der Ansicht von Bloom et al. [21] und von Corey [22] die Reaktion und die Isolierung des Produkts bei tieferer Temperatur durchgeführt werden müssen, ansonst bis zu 40% des Δ8(14)-Isomeren erhalten wird [23], [24], [25]. Durch gewöhnliche Dünnschichtchromatographie sind diese Doppelbindungsisomeren kaum zu trennen. Einzig die Dünnschichtchromatographie auf Kieselgel, das mit $AgNO_3$ imprägniert ist, unter Lichtausschluss erlaubt eine gute Trennung (zur Methodik vgl. z.B. [26]). Bei der Umsetzung von 15 mit OsO_4 in Pyridin und anschliessender reduktiver Spaltung des gebildeten cyclischen Osmiumesters mit Natriumhydrogensulfit in einer Mischung von Pyridin und Wasser nach den Angaben von Baran [27], wurde nach chromatographischer Trennung, neben 4% Edukt 15, 92% eines krist.Produktes erhalten, dessen



Es bedeuten:

Ac = CH_3CO ;

MS = CH_3SO_2 ;

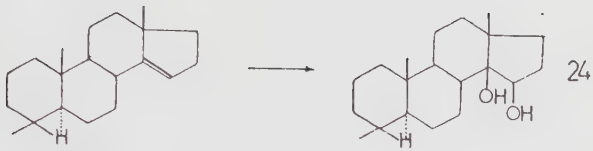
Bz = C_6H_5CO ;

Py = Pyridin

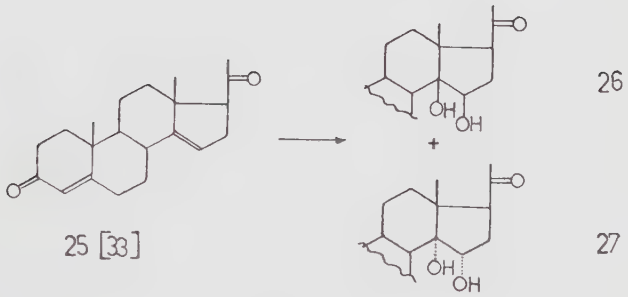
Analysenwerte auf die Summenformel $C_{23}H_{36}O_6$ passten. Das IR.-Spektrum zeigte bei 3520 cm^{-1} eine scharfe, nicht assoziierte HO-Bande, sowie die üblichen Acetatbanden bei 1735, 1230 und 1020 cm^{-1} und die Methylbande bei 1370 cm^{-1}. Olefinbanden waren keine mehr zu sehen. Es liegt demnach ein 14,15-Diol vor. Die Stereochemie liess sich durch die Bestimmung der Konfiguration der sekundären 15-Hydroxygruppe nach der Methode der partiellen Racematspaltung von Horeau [28][29],[30], [31],[32] festlegen.* Die optisch aktive sekundäre Hydroxygruppe wird mit einem Ueberschuss an racemischem α-Phenylbuttersäureanhydrid versetzt. Die Hydroxylgruppe reagiert stereospezifisch mit dem einen Antipoden der α-Phenylbuttersäure. Das überschüssige Anhydrid, das nicht reagiert hat, wird hydrolysiert. Aus dem Drehwert der erhaltenen α-Phenylbuttersäure lässt sich die Konfiguration des Hydroxyls des veresterten Alkohols bestimmen, wobei die Regel gilt:"Ist die erhaltene Säure linksdrehend (bzw. rechtsdrehend) so hat ein Beobachter, der auf dem Wasserstoff steht und mit dem Kopf an die Hydroxygruppe stösst, das substituiertere C-Atom auf seiner rechten (bzw. linken) Seite". Im Falle des aus 15 gebildeten Diols wurde die rechtsdrehende α-Phenylbuttersäure erhalten. Das C-Atom No. 14 ist höher substituiert, die 15-Hydroxygruppe besitzt daher die β-Konfiguration. Beim Reaktionsprodukt handelt es sich somit um das 3β,17β-Diacetoxy-14,15β-dihydroxy-5α,14β-androstan (17). Anschliessende Behandlung von 17 mit Acetanhydrid in Pyridin bei 35° lieferte das Acetylderivat 18 ($C_{25}H_{38}O_7$). Im IR.-Spektrum war bei 3520 cm^{-1} die scharfe, freie HO-Bande der 14β-Hydroxygruppe zu sehen. Im NMR.-Spektrum waren die Methylsignale bei 1,024 ppm. (19-CH_3) und

* Wir möchten auch Herrn Prof.A.Horeau, Paris, für die in seinen Laboratorien durchgeführten Bestimmungen danken.

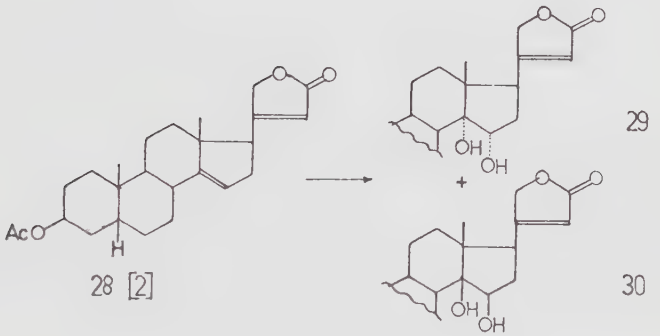
0,834 ppm. (18-CH_3) sichtbar. Die Tatsache, dass diese Methylsignale nicht aufgespalten waren, beweist, dass 17 einheitlich ist, und nicht etwa aus einem Gemisch der isomeren 14,15-Diole besteht. Ausserdem waren die von drei Acetylgruppen herrührende Signale bei 2,0 ppm. erkennbar. Das bei 2,57 ppm. erscheinende Proton des 14 -Hydroxyls war mit D_2O austauschbar. Das bei 2,95 ppm. als Quintett erscheinende 16β-Proton hatte eine geminale Kopplung von $J_{16\alpha,16\beta}$ = 15 Hz. Dieses 16β-H koppelt weiter mit dem pseudo-axialen 17α-H ($J_{16\beta,17\alpha}$ = 8 Hz.) und dem pseudoäquatorialen 15α-H ($J_{15\alpha,16\beta}$ = 6 Hz.). Bei 4,75 ppm. erschien das 17α-H als aufgespaltenes Dublett. Es koppelte mit dem 16α-H ($J_{16\alpha,17\alpha}$ = 8 Hz.) und mit dem 16β-H ($J_{16\beta,17\alpha}$ = 2 Hz.). Darunter liegt das 3α-H-Signal als breite Schulter. Bei 5,3 ppm. erschien als Quadruplett das 15α-H gekoppelt mit dem 16β-H ($J_{16\beta,15\alpha}$ = 10 Hz.) und dem 16α-H ($J_{16\alpha,15\alpha}$ = 6 Hz.). Die Bildung eines 14β,15β-Diols anstelle des isomeren 14α,15α-Diols aus 3β,17β-Diacetoxy-5α-androsten-14 (15) ist überraschend, denn die Umsetzung von Δ^2, Δ^3, Δ^5, und Δ^6-Steroiden mit OsO_4 hatte stets Glykole mit α-Konfiguration ergeben [33]. Bei der Hydroxylierung von Δ^{14}-Steroiden mit OsO_4 scheint jedoch der 17β-ständige Substituent einen entscheidenden Einfluss auf die Konfiguration der gebildeten Diole auszuüben. So hatten Fétizon und Golfier [34] bei der Hydroxylierung von 4,4-Dimethyl-5α-androsten-14 (23), einer Verbindung ohne Substituenten an C-17, ausschliesslich das 14β,15β-Diol 24 erhalten. Die Umsetzung von 4,14-Pregnadien-3,20-dion (25) mit OsO_4 lieferte ein Gemisch der beiden 14,15-Diole 26 und 27 im Verhältnis von 3:1 zu Gunsten der 14α,15α-Isomeren 27 [33]. Bei 3β-Acetoxy-14-anhydro-5β-digitoxigenin (28) wurde fast ausschliesslich das 14α,15α-Diol (29) erhalten [2].



23 [34] 24



25 [33] 26 27



28 [2] 29 30

Es scheint also, dass mit zunehmender Grösse des 17β-Substituenten die Hydroxylierung vermehrt von der α-Seite her erfolgt. Da für die Weiteren Umsetzungen nicht das 14β,15β-Diol, sondern das 14α,15α-Diol benötigt wurde, war es naheliegend, die Hydroxylierung an einem Substrat mit einem 17β-ständigen Substituenten grösserer Raumerfüllung, z.B. mit einer Benzoyloxygruppe zu versuchen. Zu diesem Zweck wurde 3β,17β-Diacetoxy-14-hydroxy-5α-androstan (12) mit einer Lösung von 5-proz. KOH in Methanol hydrolysiert (2 Std/Rückfluss) und das erhaltene Triol 11 anschliessend mit Benzoylchlorid in Pyridin bei 35° umgesetzt. In guter Ausbeute wurde das krist. Dibenzoat 13 ($C_{33}H_{40}O_5$) erhalten. Im IR.-Spektrum (KBr) waren folgende charakteristische Banden zu sehen: bei 3530 cm^{-1} eine scharfe, nicht assoziierte H-O-Streckschwingung, bei 1180 cm^{-1} die ν -C-OH Bande, bei 1710 cm^{-1} (C=O), 1280 cm^{-1} (C-O-C assym.), 1120 cm^{-1} (C-O-C sym.) die Esterbanden des Benzoates, bei 1585 und 1600 cm^{-1} (C=C) und 700 cm^{-1} (monosubstituierter Aromat) die aromatischen Banden und schliesslich bei 1380 cm^{-1} (δ $-CH_3$) die Methylbande. Nach Behandlung von 13 mit $SOCl_2$ in Pyridin bei 0° und 3 Std. bei Raumtemperatur resultierten zwei isomere Produkte die durch fraktionierte Kristallisation aus einer Acetonlösung getrennt werden konnten. Bei der in Aceton schwerer löslichen, in Plättchen kristallisierenden Verbindung handelt es sich um das Anhydroderivat 16 mit der Δ^{14}-Doppelbindung ($C_{33}H_{38}O_4$). Im IR.-Spektrum waren folgende Banden zu sehen: bei 3037 cm^{-1} (C-H des Olefins, stärker als bei 15), 1645 (C=C, die üblichen Esterbanden bei 1710 (C=O), 1270 und 1100 (ν C-O); die aromatischen Schwingungen bei 1585, 1600 (C=C), 700 (monosubstituierter Aromat) und bei 1370 cm^{-1} die δ $-CH_3$-Bande. Die ν C=C-Schwingung bei 1645 cm^{-1} beweist, dass die Doppelbindung unsymmetrisch und daher in 14,15-Stellung ist. Im NMR.-Spektrum fällt das Vinyl-Proton, das zwischen 4,5 und 6 ppm. als Triplett erscheinen sollte, mit 3α,17α-Protonen

bei 5 bis 5,32 ppm. zusammen. Die Integration zwischen 4,5 und 5,3 ppm. ergibt 3 Protonen. Zwischen 2,3 und 2,8 ppm. treten die 16-Methylgruppe und das 8β-Methinproton als undeutbare Multiplette in Erscheinung. Bei 1,14 und 0,91 ppm. waren die 18-CH_3 und 19-CH_3-Signale zu sehen.

Das in Aceton leichter lösliche, in Nadeln kristallisierende Produkt besass die gleiche Summenformel $C_{33}H_{38}O_4$. Es war auf Grund der Daten und eines direkten Vergleichs mit dem bekannten Δ-8(14)-Isomeren identisch, d.h. es handelt sich um 3β-17β-Dibenzoyloxy-5α-androsten-8(14) (14).*

Bei der Umsetzung der 14-Anhydroverbindung 16 mit OsO_4 in Pyridin bei Raumtemperatur wurde in 85% Ausbeute ein krist. Produkt erhalten, dessen Analysenwerte auf die erwartete Summenformel $C_{33}H_{40}O_6$ passten. Im IR.-Spektrum waren folgende Banden zu sehen: 3500 (O-H, breit, assoziiert), 1180 (C-OH), 1710 (C=O), 1270 und 1110 (C-O), 1600 und 1580 (C=C, aromat), 700 (monosubstituierter Aromat) und 1370 cm^{-1} (CH_3). Im NMR.-Spektrum ($CDCl_3$) waren zwischen 8,2 und 7,9 ppm. die Signale von 10 aromatischen Protonen erkennbar. Bei 4,95 ppm. war das 17α - Proton als aufgespaltenes Dublett sichtbar, welches mit dem 16α und 16β-H koppelt ($J_{16\alpha,17\alpha}$ = 8 Hz. und $J_{16\beta,17\alpha}$ = 2 Hz.). Darunter lag das 3α-H als Schulter. Die Integration an dieser Stelle wies auf 2 Protonen. Bei 4,5 ppm. erschien das 15α-H als undeutbares Multiplett (Kopplung mit der 16-Methylengruppe und dem Hydroxylproton). Bei 2,85 ppm. erschien das Signal der 16-Methylengruppe als Multiplett. Diese Daten sind mit dem Vorliegen eines 14,15-Diols im Einklang. Seine Konfiguration wurde wie beim Diol 17 mit Hilfe der partiellen Racematspaltung nach Horeau bestimmt. Danach besitzt das Glykol wiederum die β-Konfiguration, also die Strukturformel 19.

* Wir möchten an dieser Stelle Herrn Dr.S.Bernstein, Lederle Laboratories Division, American Cyanamid Company, Pearl River, N.York, USA für die freundliche Ueberlassung einer Probe von 14 herzlich danken.

Offenbar vermag auch die 17β-ständige Benzoyloxygruppe den Angriff des hydroxylierenden Agens auf die 14-Doppelbindung nicht von der α-Seite des Moleküls zu erzwingen, da diese Benzoyloxygruppe wegen der freien Drehbarkeit ausweichen kann.

2.3. Weitere Versuche zur Herstellung von 14,15α-Dihydroxy-5α-androstan-Derivaten.

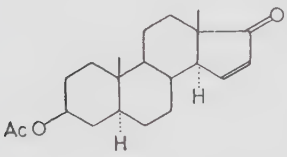
Eine weitere Möglichkeit, um zu den erwünschten 14α,15α-Diolen zu gelangen bietet die mikrobiologische Hydroxylierung. Es ist bekannt, dass 14α-H-Steroide durch Inkubation mit Kulturen von Fusarium lini stereospezifisch in 15α-Stellung hydroxyliert werden. So liefert z.B. die Umsetzung von 4-Androsten-3,17-dion (5) mit diesem Organismus 15α-Hydroxy-4-androsten-3,17-dion [37] in 50% Ausbeute, diejenige von 17α,21-Dihydroxy-pregn-4-en-3,20-dion (Reichsteins Substanz S) 3% 15α-71α,21-Trihydroxy-pregn-4en-3,20-dion. Die entsprechenden in 14α-Stellung hydroxylierten Verbindungen 6 und 10 wurden nun ebenfalls während acht Tagen mit Kulturen von Fusarium lini inkubiert, obwohl bekannt war, dass die mikrobielle Einführung von Hydroxylgruppen in hydroxylreiche Substrate meist schlecht verläuft. Dies war auch bei den Versuchen mit 6 und 10 der Fall, indem praktisch keine Hydroxylierung eintrat. Schliesslich wurde noch eine cis-Hydroxylierung mit J_2 und Ag-Acetat nach der von Prevost [38] zuerst beschriebenen und von Woodward und Brutcher [39] weiterentwickelten Methode versucht obwohl bekannt ist, dass die Ergebnisse bei trisubstituierten Olefinen oft nicht befriedigen. Der Mechanismus dieser Reaktion ist von Winstein und Buckles [40],[41] sowie von Wiberg und Saegebarth [42] eingehend untersucht worden. Bei der Umsetzung von 3β,17β-Diacetoxy-5α-androsten-14 (15) mit J_2 und Ag-Acetat und anschliessender Hydrolyse des intermediär entstehenden, cyclischen Hydroxyacetats mit einem Gemisch von Wasser-Eisessig (1:1) wurde ein Oel erhalten. Die chromatographi-

sche Trennung lieferte 33% Edukt und ca. 50% eines öligen Rohproduktes das in den Dünnschichtchromatogrammen zahlreiche Flecken zeigte. Es gelang nicht, dieses Gemisch zu trennen.

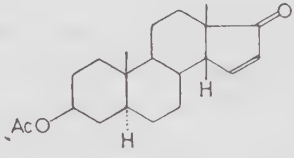
2.4. Umsetzung von 5α,14β-Androstan-3β,14,15β,17β-tetrol-3,17-diacetat-15-mesylat (20) mit NaJ in Eisessig zu 3β-Acetoxy 5α,14β-androst-16-en-15-on (21)

Behandlung von 5α,14β-Androstan-3β,14,15β,17β-triol-3,17-diacetat (17) mit Methansulfonylchlorid (Mesylchlorid) in Pyridin während 3 Tagen bei Raumtemperatur liefert in guter Ausbeute das krist. Mesylat 20 ($C_{24}H_{38}O_8S$). Die 14β-Hydroxy-15β-mesyloxy-Gruppierung konnte die für eine Umlagerung zu einem C-Homo-D-Nor-Steroid sterischen Voraussetzungen erfüllen. Wir setzten das Hydroxy-mesylat 20 mit NaJ in Eisessig unter den Bedingungen um, die beim 14α-Hydroxy-15α-mesyloxy-cardenolid 1 zur Umlagerung geführt hatten. Nach Erhitzen des Edukts mit einem grossen Ueberschuss an NaJ in Eisessig während 2 Tagen resultierte neben Ausgangsmaterial ein öliges Rohprodukt, das nach den Dünnschichtchromatogrammen vier Produkte enthielt. Nach chromatographischer Trennung wurde eines davon als einheitliches Oel erhalten. Es besitzt die Konstitution des 3β-Acetoxy-5α,14β-androst-16-en-15-ons (21). Der Strukturbeweis stützt sich auf die folgenden Daten. Im IR.-Spektrum (CH_2Cl_2) waren die Schwingungen der 3-Acetoxygruppe bei 1720 (C=O), 1230 und 1020 cm^{-1} (C-O-C assym. bzw. sym.) erkennbar. Die Banden bei 1690 (C=O) und 1585 cm^{-1} (C=C) wiesen auf eine α,β-ungesättigte Ketongruppierung hin. Im NMR.-Spektrum ($CDCl_2$) waren zwei Vinylprotonen bei 6,08 (α-H) und 7,3 ppm. (β-H), die jeweils als Dublett mit J = 6 Hz. erschienen. Zwischen 4,5 und 4,7 ppm. war das 3α-H-Signal als breite Schulter sichtbar. Nach der Integration des Acetylsignals bei 2,0 ppm. enthielt das Reaktionsprodukt nur eine Acetylgruppe. Die Signale der angulären Methylgruppen erschienen bei 0,8 (19-CH_3) und 1,24 ppm. (18CH_3). Das UV.-Spektrum (Aethanol) wies Absorb-

tionsmaxima bei 220 nm. ($\log \varepsilon = 3{,}29$) und 322 nm. ($\log \varepsilon = 1{,}82$) auf, was ebenfalls für das Vorliegen eines α,β-ungesättigten Ketons spricht. Auf Grund dieser Daten war das Vorliegen einer Δ^{15}-17-Keton- und einer Δ^{16}-15-Keton-Gruppierung möglich. Fajkos [43] und Sondheimer [44] haben die beiden in 14-Stellung isomeren Δ^{15}-17-Ketone 31 und 32 beschrieben.



31



32

Das erhaltene Produkt unterschied sich jedoch von diesen beiden Verbindungen eindeutig. Auf Grund des NMR.-Spektrums kann nicht zwischen den beiden Δ^{15}-17-Keton und Δ^{16}-15-Keton unterschieden werden. Der Winkel des 14α-H, bzw. des 14β-H mit dem vinylischen 15-H wurde an Modellen gemessen. Er beträgt 90° für beide Verbindungen. Es tritt daher gar keine Kopplung auf, welche die Unterscheidung ermöglicht hätte. Um Rückschlüsse auf die Struktur auf Grund der Lage der Signale der angulären Methylgruppen nach Zürcher [35],[36] zu ziehen, hat man das Keton und die in Konjugation stehende Doppelbindung als Einheit zu betrachten und deren Beitrag gesamthaft zu berechnen. α,β-Ungesättigte Ketongruppen in der in Frage kommenden Stellung sind jedoch nicht vermessen worden, wohl aber die entsprechenden gesättigten 15-Ketone und 17-Ketone. Um die NMR.-Daten vergleichen zu können wurde die olefinische Doppelbindung des Reaktionsproduktes mit Pd/C in Essigester nach Sondheimer et al. [44] selektiv hydriert.

Nach Aufnahme von 1 Aequivalent H_2 wurde die Reaktion abgebrochen. Es resultierte ein krist. Keton, das die Struktur 22 besitzt. Das IR.-Spektrum zeigte Banden bei 1730 cm^{-1} (C=O Acetyl und Fünfringketon) 1230 und 1020 cm^{-1} (C-O-C Acetat). Nicht mehr vorhanden war die C=C-Schwingung bei 1585 cm^{-1}. Im NMR.-Spektrum waren keine Vinylprotonen mehr zu sehen, die Methylsignale erschienen jetzt bei 0,790 ($19CH_3$) und 1,160 ppm. ($18CH_3$). Die nach Zürcher [35],[36] berechneten δ-Werte der Methylsignale wurden mit den gemessenen Signalen verglichen. Die Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst.

	$19\text{-}CH_3$	$18\text{-}CH_3$	$\Delta 19\text{-}CH_3$	$\Delta 18\text{-}CH_3$
3β-Acetoxy-5α-androstan-15-on	0,85[U]	0,775	+0,060	-0,385
3β-Acetoxy-5α,14β-androstan-15-on	0,775	1,192	-0,015	+0,032
3β-Acetoxy-5α-androstan-17-on	0,859	0,867	+0,069	-0,293
3β-Acetoxy-5α,14β-androstan-17-on	0,834	1,083	+0,044	-0,077

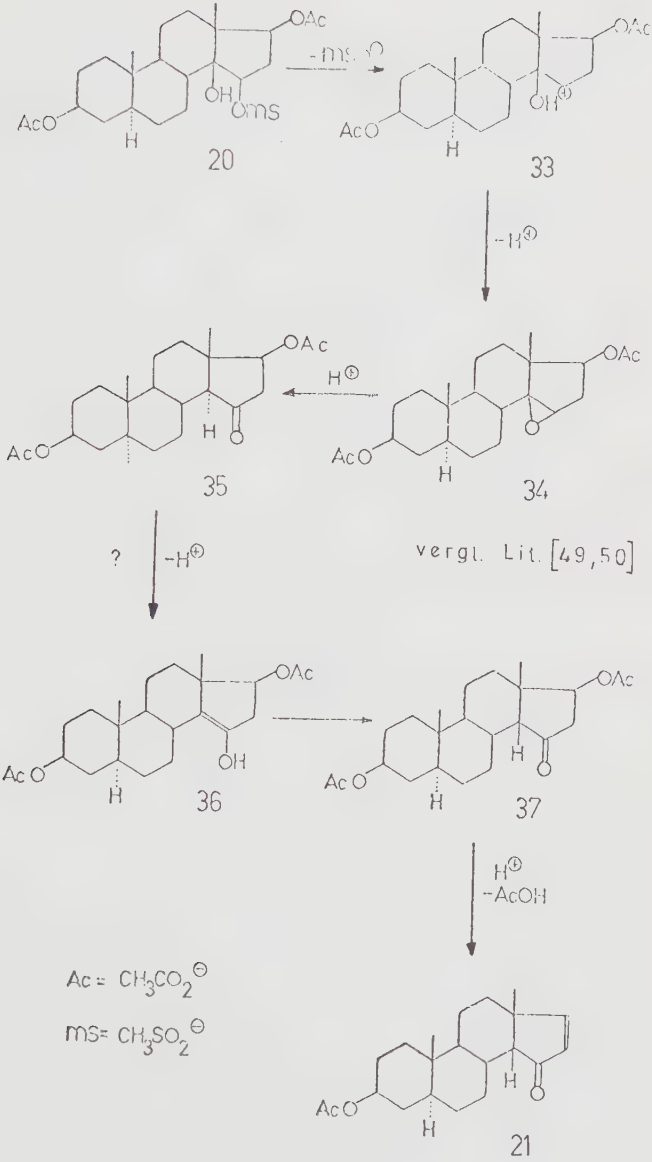
Die Werte sind in ppm. angegeben. Die Δ-Werte stellen die jeweilige Differenz zwischen den berechneten und den gemessenen Werten dar. Die Messgenauigkeit beträgt 0,03 ppm.

Aus der Tabelle ist ersichtlich, dass diese Werte einzig auf das 14βH-15-Keton passen. Im NMR.-Spektrum treten Signale für 3 Protonen zwischen 2,4 und 2,1 ppm. auf. Sie können den in α-Stellung zur Ketogruppe stehenden 14β,16α- und 16β-H-Atomen zugeordnet werden. Diese stehen nicht im Anisotropiekegel der Carbonylgruppe und sind daher entschirmt. Die Koppelung der

syn-axialen 8β- und 14β-H (30°, 6 Hz.) kann wegen der Anwesenheit der 16α- und 16β-H, die bei etwa gleicher Frequenz in Resonanz treten, nicht interpretiert werden.
Nachdem die Struktur des aus dem 15-Mesylat erhaltenen Produkts eindeutig feststeht, stellt sich die Frage nach seiner Entstehung. Anstatt eines C-Homo-D-Nor-Steroids hat sich ein α,β-ungesättigtes Keton gebildet unter Abspaltung von einem Mol Essigsäure. In 14-Stellung ist keine Sauerstoffunktion mehr vorhanden. Seine Bildung wird am plausibelsten durch die folgende Sequenz von Reaktionen erklärt: Das durch die Solvolyse von 20 gebildete Carbonium-Ion 33 geht zunächst in das 14β,15β-Epoxid 34 über, welches sich über die Enolform 36 zum Acetoxyketon 37 isomerisiert. Daher bildet sich das thermodynamisch stabilere 14β-H-Isomere. Um diesen Mechanismus chemisch zu belegen, wurden die 14,15-Epoxide hergestellt und wie das Mesylat mit NaJ in Eisessig behandelt. Diese Versuche sind im folgenden Abschnitt beschrieben.

2.5. Synthese und Reaktionen von 3β,17β-Diacetoxy-14,15α-epoxy-5α-androstan (38) und von 3β,17β-Diacetoxy-14,15β-epoxy-5α,14β-androstan (34)

Zur Herstellung der beiden im Titel genannten Epoxide 34 und 38 wurde 3β,17β-Diacetoxy-5α-androsten-14 (15) mit m-Chlorperbenzoesäure in Chloroform bei 0° unter Licht- und Feuchtigkeitsausschluss während 15 Std. behandelt. Das Rohprodukt zeigte im Dünnschichtchromatogramm zwei Flecken. Es war kein Edukt mehr vorhanden. Chromatographie an SiO_2 ergab zwei reine krist. Produkte vom Smp. 150-53°, resp. 194-95°, wobei letzteres etwas polarer war. Die Analysenwerte beider Stoffe passten auf die Summenformel ($C_{23}H_{34}O_5$) d.h. es liegen die beiden isomeren 14,15-Epoxide vor. Die NMR.-Spektren der beiden Verbindungen bestätigen diese Annahme und erlaubten die Abklärung der Konfiguration der Epoxygruppe. Danach handelt


OAc
OH
OMs
AcO
H
20
33
$-H^{\oplus}$
35
34
$H^{\oplus}$
?
$-H^{\oplus}$
vergl. Lit. [49,50]
36
37
$H^{\oplus}$
$-AcOH$
21
Ac = $CH_3CO_2^{\ominus}$
Ms = $CH_3SO_2^{\ominus}$

es sich bei der Substanz vom Smp. 150-53° um das 3β,17β-Diacetoxy-14,15α-epoxy-5α-androstan (38) und bei derjenigen vom Smp. 194-95° um das isomere 3β,17β-Diacetoxy-14,15β-epoxy-5α,14β-androstan (34). Lage und Aufspaltungsmuster der Epoxy-Protonen sind von Tori et al. [45] an Hand von 33 Steroidepoxiden eingehend untersucht worden. Bei 38 trat das 15-Epoxy-Proton bei 3,45 ppm. und in 34 bei 3,43 ppm. in Erscheinung, und zwar als Singulett, weil die Kopplung mit den 16α- und 16β-Protonen für beide Verbindungen nur etwa 0,5 Hz. beträgt. Diese Daten erlauben noch keine Unterscheidung zwischen den beiden Isomeren. Signifikante Unterschiede treten jedoch bei den Signalen der 18-Methylgruppe auf. Es ist bekannt, dass dieses bei einem 14β-Isomeren bei wesentlich tieferem Feld als beim Isomeren mit 14α-Konfiguration in Erscheinung tritt. Das Signal der 19-Methylgruppe erfährt keine wesentliche Veränderung. So befindet sich das 18-Methylsignal von 38 bei 0,940 ppm., ist also gegenüber dem isomeren 34 um 0,09 ppm. nach tieferem Feld verschoben. (vgl. Tabelle S.24) Für diese Konfigurations-Zuordnung sprechen auch die Spin-Spin-Kopplungen zwischen den 15α(bzw. 15β) 16α und 16β sowie 17α-Protonen. Sie bilden ein ABXY-System in dem die 16α und 16β-Protonen den AB-Anteil des Systems, der bei 2,5 ppm. erscheint, ausmachen. Als X-Anteil definieren wir willkürlich das 15β-H von 38 (bzw. 15α-H von 34), welches bei 3,45 ppm. erscheint, und schliesslich als Y-Anteil das bei 4,6 ppm. auftretende 17α-H. Dieses letzte Signal ist in den Spektren von 34 und 38 verschieden und ermöglicht die definitive Zuordnung der Stereochemie in beiden Epoxiden. Betrachtungen an Dreiding-Modellen zeigen, dass im α-Epoxid die 17α und 16α-Protonen in einem Winkel von 20° zu einander stehen, was zu einer Kopplung $J_{17\alpha,16\alpha}$ = 8 Hz. führt. Die 17α- und 16β-Protonen stehen in einem Winkel von 130° zu einander, was ebenfalls eine Kopplung von 8 Hz. zur Folge hat. Der Y-Anteil des ABXY-Systems sollte also im Falle des 14α,15α-Epoxyds ein Triplett mit einer Kopp-

Lage der 18- und 19Methylgruppen in den NMR.-Spektren in δ-Werten (ppm.)

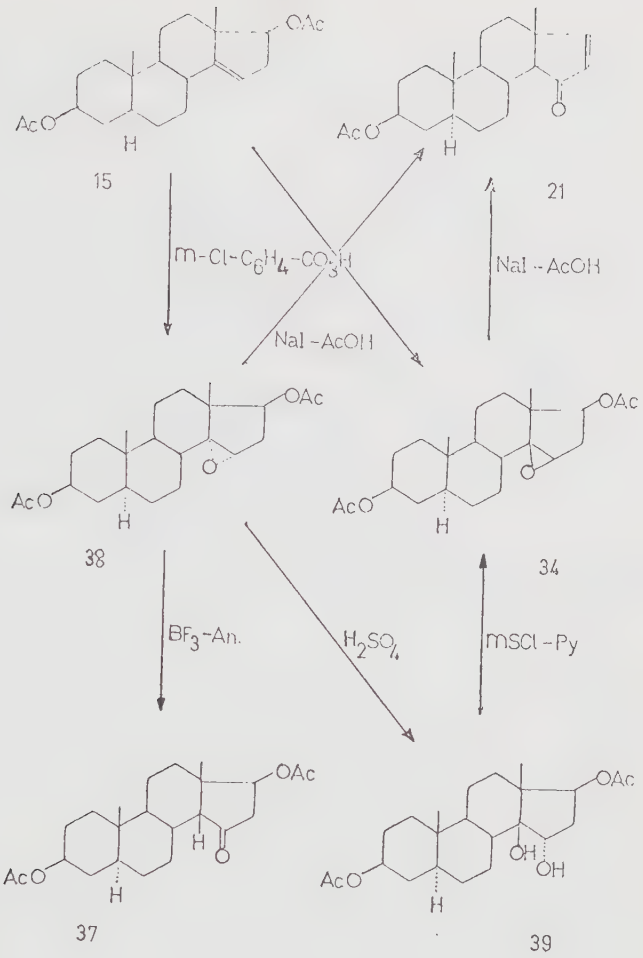
	19-CH_3	Verschiebg.	18-CH_3	Verschiebg
3β-Acetoxy-14,15α-epoxy-5β-ätiansäure-methylester	0,991		0,830	
		-0,012		-0,25
3β-Acetoxy-14,15β-epoxy-5β-14β-ätiansäure-methylester [46]	1,003		1,085	
3β-Acetoxy-14,15α-epoxy-digitoxigenin	1,000		0,780	
		-0,02		-0,16
3β-Acetoxy-14,15β-epoxy-digitoxigenin [47]	1,020		0,94	
3β,15α-Diacetoxy-14α-hydroxy-digitoxigenin	0,970		0,790	
		+0,01		-0,15
3β,15β-Diacetoxy-14β-hydroxy-digitoxigenin [2]	0,96		0,94	
3β,17β-Diacetoxy-14,15α-epoxy-5α-androstan	0,880		0,940	
		0,000		-0,09
3β,17β-Diacetoxy-14,15β-epoxy-5α,14β-androstan	0,880		1,030	

lung von 8 Hz. ergeben. Dies ist im Spektrum von 38 auch tatsächlich bei 4,60 ppm. anzutreffen. Im Dreiding-Modell des isomeren 14β,15β-Epoxids stehen die 17α- und 16β-Protonen in einem Winkel von 90° zueinander, daher tritt keine Kopplung ein. Die 17α- und 16α-Protonen hingegen bilden einen Winkel von 35°, was eine Koppelung von 6,5 Hz. zur Folge hat. Der Y-Anteil des ABXY-Systems sollte daher ein Dublett mit einer Kopplung von 6,5 Hz. bilden. Im Spektrum von 34 ist tatsächlich ein leicht aufgespaltenes Dublett von ca. 6 Hz. bei 4,75 ppm. anzutreffen. Die Stereochemie dieses Isomeren ist daher auch gesichert. Der AB-Anteil ist im Spektrum von 34 kaum zu sehen, und in jenem von 38 als Multiplett nicht zu deuten. Wurde nun das α-Epoxid 38 unter den gleichen Bedingungen wie das Mesylat 20 mit NaJ in Eisessig unter Rückfluss gekocht bis im Dünnschichtchromatogramm nur noch Spuren an Edukt erkennbar waren, so resultierte nach chromatographischer Reinigung des Rohprodukts an SiO_2, ein farbloses, dünnschichtchromatographisch einheitliches Oel, das nach den spektralen Eigenschaften (IR.- und NMR.-Spektren) mit 3β-Acetoxy-5α,14β-androst-16-en-15-on(21) identisch war. Auch das isomere β-Epoxid 34 lieferte bei der analogen Umsetzung das gleiche Produkt 21.

Damit erfährt die Vermutung, dass beim Uebergang der 14β-Hydroxy-15β-mesyloxy-Gruppierung in das Δ^{16}-15-Keton das 14, 15-Epoxid ein Zwischenprodukt ist, eine experimentelle Stütze.

Nachdem es sich gezeigt hatte, dass 3β,17β-Diacetoxy-15β-mesyloxy-14hydroxy-5α,14β-androstan mit NaJ in Eisessig keine Umlagerung zu einem C-Homo-D-Nor-Steroid erfährt, sondern in das Δ^{16}-15-Keton 21 übergeht, war es interessant, das Verhalten des Mesylderivates eines 14,15-trans-Diols unter diesen Bedingungen zu überprüfen. Zur Herstellung der entsprechenden Diole boten sich die beiden oben erwähnten 14,15-Epoxide 34 und 38 als Edukte an. Die Oeffnung des Oxiranringes muss aber

unter schonenden Bedingungen vorgenommen werden, damit nicht gleichzeitig Abspaltung der 3- und 17-Acetylgruppeneintritt. Eine selektive Nachacetylierung der 3- und 17-Hydroxyle wäre vermutlich nur sehr schwer zu bewerkstelligen.
Nach Bowers et al. [48] sollte die Oeffnung des Oxiranringes mit BF_3-Aetherat in Aceton oder Dimethylsulfoxid zu einem trans-Diol führen.Anderseits ist bekannt, dass Epoxide mit BF_3 in Abwesenheit eines Nukleophils sehr leicht in Ketone übergehen (vgl. [49],[50]). Eine Lösung von 3β,17β-Diacetoxy-14,15α-epoxy-5α-androstan (38) in Aceton wurde deshalb mit BF_3-Diäthylätherat 4 Std. bei Raumthemperatur behandelt. Nach Chromatographie des Rohproduktes an SiO_2 resultierte ein im Dünnschichtchromatogramm einheitliches Oel, das im IR.-Spektrum keine HO-Banden mehr aufwies. Das NMR.-Spektrum passte aber gut auf ein gesättigtes Keton, nämlich 3β,17β-Diacetoxy-5α,14β-androstan-15-on,(37). Es war ein von den 16α,16β- und 17α-Protonen gebildetes ABX-System zu erkennen. Die geminalen 16α- und 16β-Protonen liefern mit einer Kopplung von $J_{16\alpha,16\beta}$ = 20 Hz. den AB-Anteil, wovon nur der A-Teil, im Spektrum bei 2,76 ppm. zentriert, zu sehen ist. Das 16α-H (A-Teil), und das 17α-H (X-Anteil), stehen in einem Winkel von 35° zueinander, was eine vicinale Kopplung $J_{16\alpha,17\alpha}$ = 6 Hz. zur Folge hat. Diese Kopplung finden wir wieder in dem bei 4,90 ppm. zentrierten Dublett des X-Anteils. Dieses Dublett ist leicht aufgespalten, weil das 17α-H und das 16β-H in einem Winkel von 105° zu einander stehen, was eine Kopplung von $J_{16\beta,17\alpha}$ = 1 Hz. verursacht. Bei 2,04 und 1,98 ppm. waren jeeine Acetylgruppe. Die 18-Methylgruppe erschien bei 1,18 ppm. und die 19-Methylgruppe bei 0,80 ppm. Die für die 14β-Konfiguration nach Zürcher [35],[36] berechneten Werte für diese Methylsignale stimmten gut mit den gefundenen überein.
Ein entsprechender Vorversuch mit dem isomeren 14β,15β-Epoxid ergab das gleiche Resultat. Es bildete sich ebenfalls das Acetoxyketon 37. Da die Reaktion mit BF_3 in Aceton nicht zu einem 14,15-trans-Diol geführt hatte,



Es bedeuten:

Ac = CH_3CO^-

An = CH_3COCH_3

Py = Pyridin

ms = $CH_3SO_2^-$

wurde das 14α,15α-Oxid (38) mit H_2SO_4 in Dioxan nach Yoshii und Yamasaht [51] umgesetzt (40 Std./22°). Nach Chromatographie an SiO_2 wurden zwei Produkte erhalten. Das Erste war ein gelbliches Oel, welches nach Dünnschichtchromatogramm, IR.-Spektrum und NMR.-Spektrum mit 3β,17β-Diacetoxy-5α,14β-androstan-15-on (37) identisch war. Das Zweite, das kristallisierte, besass die Summenformel $C_{23}H_{36}O_6$. Im IR.-Spektrum war bei 3600 cm^{-1} eine scharfe, nicht assoziierte HO-Schwingung sichtbar. Im Massenspektrum war eine Spitze bei m/e 348 zu sehen, welche dem Ion M^+-60 ($M^+ - CH_3COOH$) entspricht. Nach diesen Daten ist dieser Stoff ein 14,15-Diol. Ob es die 14β, 15α- oder die 14α,15β-Konfiguration besitzt, liess sich mit Hilfe des NMR.-Spektrums entscheiden. Im 14β,15α-Diol beträgt der Torsionswinkel zwischen dem 16α-H und 17α-H 128°, was zu einer vicinalen Kopplung von 5,5 Hz. führt. Das 17α-H erscheint deshalb bei 5,03 ppm. als Triplett mit einer Kopplungskonstante von 5,5 Hz. Anderseits stehen die 16α-H und 16β-H beide in einem Winkel von ca. 50° zum 15β-H was eine Kopplung von je 4,5 Hz. und die Bildung eines Tripletts bei 4,35 ppm. zur Folge hat. Dieses wird dem 15β-Proton zugeordnet. Zwischen 2,30 und 2,15 ppm. erscheinen 3 Signale von 3 Protonen die nicht zugeordnet werden konnten. Vielleicht rühren sie von den 16α- und 16β-Protonen her. Bei 2,07 und 2,02 ppm. erscheinen zwei Acetyl-Signale, bei 1,81 ppm. ein Hydroxylproton, welches durch Deuterium austauschbar ist und bei 0,98 ppm. das 18-Methyl-Signal. Die Lage dieser Signale stimmt gut mit den berechneten Werten überein, wenn die beiden Hydroxyle die 14β- und 15α-Konfiguration aufweisen. Dem Hydrolysenprodukt kommt somit die Konstitution des 3β,17β-Diacetoxy-14,15α-dihydroxy-5α,14β-androstans (39) zu. Das Diol 39 wurde nun mit Methansulfonylchlorid in Pyridin während 48 Stunden bei 35° umgesetzt. Statt des erwarteten Mesylats wurde ein S-freies Produkt der Summenformel $C_{23}H_{34}O_5$ erhalten. Es erwies sich als identisch mit dem 14β,15β-Epoxid (34).

Die Bildung eines Epoxids aus einem α-Hydroxy-mesylat ist selten, wird aber z.B. in der Monographie von Weissberger [52] erwähnt. Da das 14β-Hydroxy-15α-mesyloxy-Derivat nicht in einfacher Weise zugänglich ist, wurde die geplante Umsetzung mit NaJ in Eisessig aufgegeben.

Die erreichten Resultate lassen sich wie folgt zusammenfassen:

Von den erwünschten 14,15-cis-Diolen wurde nur das 14β,15β-Diol erhalten. Das 15-Mesyloxyderivat ergab bei der Behandlung mit NaJ in Eisessig das Δ^{16}-15-Keton. Das gleiche α,β-ungesättigte Keton wurde unter diesen Reaktionsbedingungen auch aus den 14α,15α- und 14β,15β-Epoxiden erhalten. Von den beiden möglichen 14,15-trans-Diolen wurde das 14β,15β-Diol hergestellt. Mit Mesylchlorid in Pyridin lieferte es nicht das 15-Mesylderivat, sondern das 14β,15β-Epoxid.

II EXPERIMENTELLER TEIL

Allgemeines

Alle Schmelzpunkte wurden auf dem KOFLER-Block bestimmt und sind korrigiert. Fehlergrenze bis 200°C ca. ± 2°C. Substanzproben zur Messung der UV.-, IR.-, NMR.- und Massenspektren wurden mindestens während 2 Stunden bei 0,02 Torr und 60°C getrocknet. Substanzproben für die Elementaranalyse wurden bei 0,02 Torr während 12 Std. bei 80°C getrocknet. Die Mikroanalysen verdanken wir dem mikroanalytischen Laboratorium des Institutes für organische Chemie (Leitung E.Thommen).
Zur Säulenchromatographie nach der Durchlaufmethode [53] diente "Kieselgel 0,05 - 0,20 mm für die Chromatographie" der Firma Merck AG, Darmstadt. Für die Dünnschichtchromatographie nach Stahl [54] wurde "Kieselgel G nach Stahl für die Dünnschichtchromatographie" von Merck verwendet.
Die 60 MHz-NMR.-Spektren wurden mit einem Varian A-60-Spektrometer im Spektrallaboratorium des Institutes für organische Chemie (K.Aegeter) aufgenommen.
Die IR.-Spektren wurden mit einem PERKIN-ELMER-Gitterspektrophotometer Modell 125 und die UV.-Spektren mit einem BECKMANN D.K.2-Spektrophotometer gemessen. Die Massenspektren wurden von Herrn Dr. W. Vetter, Fa. F.Hoffmann-La-Roche und Co. AG, Basel mit einem MSJ-Gerät der AEI aufgenommen.

1. Versuche zur Synthese von 14,15α-Dihydroxy-4-androsten-3,17-dion (8)

1.1. Versuche zur mikrobiologischen Hydroxylierung von 4-androsten-3,17-dion (5) mit Mucor parasiticus.

Proben einer Schrägagarkultur von Mucor parasiticus ATCC 6476 wurden zur Sporulierung auf Maisnährmedium (20 g Malzextrakt; 4 g Maisextrakt; 20 g Agar-Agar; 1 lt Wasser) überimpft. Nach drei Tagen Inkubation bei 27°C war das Mycel gewachsen. Es wurden nun fünf 100-ml-Erlenmeyerkolben mit je 20 ml Kartoffel-Dextrose-Nährlösung (30 g Glucose; 0,12 g $KHPO_4$; 0,1 g $MgSO_4$; 0,25 g Pepton; 4,0 g $CaCO_3$; 0,25 g NH_4NO_3 25 g Agar; Wasser ad. 1000 ml und 40 g Kartoffelflocken) 30 Minuten bei 120°C im Dampfautoklav sterilisiert und dann mit je 1 ml wässeriger, steriler Mucor parasiticus-Sporenlösung überimpft. Die Erlenmeyerkolben wurden auf einer rotierenden Schüttelmaschine bei 27° fünf Tage inkubiert. Eine Lösung von 20 mg 4-Androsten-3,17-dion (5) in 4 ml Aceton wurden 4 Std. geschlossen stehengelassen, um alle Keime zu vernichten. Vier der Erlenmeyerkolben wurden dann steril mit je 1 ml Substrat versetzt und mit dem Fünften als Blindversuch gedachten Kolben, auf die Schüttelmaschine gegeben. Je eine Probe wurde nach 48 Std. bzw. 100 Std., 140 Std., und 280 Std. folgendermassen aufgearbeitet: Das Mycel wurde abgenutscht, mit Chloroform nachgewaschen, das Filtrat mehrmals mit Chloroform extrahiert, getrocknet und eingedampft. Es resultierten3,9 mg., bzw. 6,7 mg., 6,2 mg., 6,1 mg. und 2,2 mg.(Blindprobe). Die Proben wurden neben authentischem Vergleichsmaterial im Dünnschichtchromatogramm mit einem Gemisch von Chloroform-Methanol (99:1) chromatographiert und zeigten, dass höchstens Spuren des

gewünschten Produktes vorhanden waren. Der Versuch wurde daher nicht weitergeführt.

1.2. 14 -Hydroxy-4-androsten-3,17-dion (6) aus 14,17α,21-Trihydroxy-4-pregnen-3,20-dion (10)

Eine Lösung von [illegible] 14,17α,21-Trihydroxy-4-pregnen-3,20-dion [illegible] 8,3 mMol) in 100 ml 80-proz. Essigsäure wurde mit 44,5 g $Pb(OAc)_4$ (ca. 2½-facher stöchiometrischer Menge) 20 Min. bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wurde anschliessend mit 3N-NaOH neutralisiert und filtriert. Der Rückstand wurde in Chloroform gelöst und ebenfalls filtriert. Die vereinigten Filtrate wurden mit Chloroform extrahiert, mit einer gesättigten, wässerigen NaCl-Lösung gewaschen, mit Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft. Das erhaltene Produkt (2,4 g) wurde an 100 g. SiO_2 chromatographiert. Es wurden Fraktionen von je 200 ml genommen. Die ersten Fraktionen wurden mit reinem Methylenchlorid, die folgenden mit einem Gemisch von Methylenchlorid-Methanol (99:1) eluiert. Die Fraktionen 9-13 lieferten 2,187 g [illegible] Kristalle, die nach Umkristallisation aus Aceton farblose Nadeln vom Smp. 210-212° lieferten. Sie waren nach DC- und Mischsmp. mit authent. Material identisch. [13]

1.3. Versuche zur Herstellung von 4,14-Androstadien-3,17-dion (7) aus 14 -Hydroxy-4-androsten-3,17-dion (6) mit p-Toluolsulfonsäure.

Eine Lösung von 100 mg. 14 -Hydroxy-4-androsten-3,17-dion [illegible] 0,33 mMol) und 10 mg. p-Toluolsulfonsäure (5,8 . 10^{-2} mMol) in 5 ml abs. Toluol wurde 3 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach Zugabe von 3 ml Äthylacetat wurde die Lösung mit einer 5-proz. $KHCO_3$-Lösung und Wasser gewaschen, mit Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft. Aus der 96 mg. Rohprodukt konnten durch Kristallisation aus Methylenchlorid 23,6 mg. Edukt (6)

gewonnen werden. Die weiteren 31,6 mg. braunen Oels enthielten noch weiteres Edukt und nach Dünnschichtchromatogramm mehrere Produkte die weder durch Chromatographie an Al_2O_3 noch an SiO_2 getrennt werden konnten.

2. Synthese von 3β,17β-Diacetoxy- und 3β,17β-Dibenzoyloxy-14,15β-dihydroxy-5α,14β-androstan (17) bzw. (19)

2.1. 3β,14,17β-Trihydroxy-5α-androstan (11) aus 14-Hydroxy-4-androsten-3,17-dion (6).

In einem Dreihalskolben wurden unter Kühlung auf -60° 6 lt. Ammoniak kondensiert. Eine Lösung von 7,144 g. 14-Hydroxy-4-androsten-3,17-dion (6) (23,6 mMol) in 500 ml abs. Aethanol wurde langsam eingetropft und anschliessend ca. 70 g. Li-Band langsam so zugegeben, dass die Reaktion nie zu heftig wurde. Bei Zugabe des Li wurde die Lösung dunkelblau, entfärbte sich aber wieder rasch. Es wurde so lang Li zugegeben, bis die Lösung während längerer Zeit blau blieb. Nach weiteren 30 Min. starken Rührens wurde der Ammoniak abgedampft, der Rückstand mit Alkohol versetzt um überschüssiges Li zu zerstören und in Wasser gelöst. Die gelbe, wässerige Lösung wurde mehrmals mit Methylenchlorid extrahiert, die vereinigten Extrakte mit Wasser gewaschen, mit Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft. Das Rohprodukt(7,34 g.) lieferte nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Aceton-Aether 6,244 g. vom Smp. 171-180°. Die Mutterlaugenrückstände wurden an 300 g. SiO_2 chromatographiert mit Essigester als Lösungsmittel (200 ml-Fraktionen). Die Fraktionen 10-17 lieferten 574 mg. reinen Triols. Insgesamt resultierten nach nochmaliger Umkristallisation 6,250 g. (85,5%) reine Kristalle von Smp. 175-78°. Im IR.-Spektrum (KBr) : Banden bei 3600, 3400 cm^{-1} (breit).

$[\alpha]_D^{25}$ = + 32,4° ± 2° (C = 0,947 in Chloroform)

$C_{19}H_{32}O_3$	(308,04)	Ber. C	73,98	H 10,46%
$C_{19}H_{32}O_3 \cdot H_2O$		Ber. C	69,89	H 10,50%
		Gef. C	69,90	H 10,44%

2.2. 3β,17β-Diacetoxy-14-hydroxy-5α-androstan (12) aus 3β,14,17β-Trihydroxy-5α-androstan (11).

Eine Lösung von 6,250 g. (20,3 mMol) 3β,14,17β-Trihydroxy-5α-androstan (11) in 100 ml abs. Pyridin wurde mit 80 ml Acetanhydrid versetzt und 16 Std. bei 37° stehen gelassen. Uebliches Aufarbeiten lieferte 7,439 g. Rohprodukt, das nach Umkristallisation aus Aceton 6,920 g. (87,2%) farblose Nadeln vom Smp. 186-88°; $[\alpha]_D^{25}$ = + 12,2° ± 2° (C = 0,841 in Chloroform) lieferte. Diese Werte stimmen gut mit den Angaben der Literatur [20] überein.(Smp. 189-91°; $[\alpha]_D^{24}$ = + 11° (in Chloroform). IR.-Spektrum(Methylenchlorid) Banden: 3600, 1730, 1240 und 1080 cm^{-1}. NMR.-Spektrum ($CDCl_3$) Signale bei: 5,2 (17α-H, Multiplett); 4,7 (3α-H, breite Schulter); 2,08 (2 CH_3CO^-); 0,91 (18-CH_3) und 0,86 ppm. (19-CH_3)

$C_{23}H_{36}O_5$	(392,05)	Ber. C	70,37	H	9,42%
		Gef. C	70,53	H	9,32%

2.3. 3β,17β-Diacetoxy-5α-androsten-14 (15) aus 3β,17β-Diacetoxy-14-hydroxy-5α-androstan (12).

Zu einer auf -10° abgekühlten Lösung von 4,717 g. 3β,17β-Diacteoxy-14-hydroxy-5α-androstan (12) (12mMol) in 25 ml Pyridin wurden10 ml $SOCl_2$ (ca. 140 mMol) langsam zugegeben. Die Lösung wurde 2 Std. bei Raumtemp. stehen gelassen und anschliessend wieder auf -10° abgekühlt. Das überschüssige $SOCl_2$ wurde mit Eis zersetzt, die Lösung mit Chloroform versetzt und mit 2N-HCl, 10-proz. KOH-Lösung und Wasser gewaschen, mit Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft.Es resultierten 4,407 g. Rohprodukt, das nach Filtration durch wenig SiO_2 und nach Umkristallisieren aus Aceton 3,500 g. (78%) farblose Plättchen vom Smp. 158-59°; $[\alpha]_D^{25}$ = + 4,3° ± 2° (C = 1,008 in Chloroform) lieferte. Mit Tetranitromethan trat

Gelbfärbung ein. IR.-Spektrum (KBr) Banden: 3040 (C-H); 1795 (C=O); 1440 (C=C); 1240, 1050 (C-O-C asym. bzw. sym.) und 970 cm^{-1} (-CH_2-). NMR.-Spektrum ($CDCl_3$), Signale bei 5,1 (15-H); 4,9 (17α-H Dublett); 4,3 (3α-H , Schulter); 0,990 (18-CH_3) und 0,840 ppm. (19-CH_3).

$C_{23}H_{34}O_4$ (374,72) Ber. C 73,76 H 9,15%
Gef. C 74,01 H 9,15%

2.4. 3β,17β-Diacetoxy-14,15β-dihydroxy-5α,14β-androstan (17) aus 3β,17β-Diacetoxy-5α-androsten-14 (15).

Eine Lösung von 500 mg. 3β,17β-Diacetoxy-5α-androsten-14 (15, 1,34 mMol) in 15 ml abs. Pyridin wurde mit einer Lösung von 350 mg. OsO_4 in 12 ml Aether versetzt und unter Licht und Luftausschluss während 4 Std. bei Raumtemperatur stehen gelassen. Das dunkelbraune Reaktionsgemisch wurde dann mit 20 ml. einer wässerigen Lösung von 2 g. $NaHSO_4$ (ca. 5%-Lösung) so lange gerührt, bis eine leicht trübe Orangefärbung eintrat. Nach Ausschütteln mit Chloroform und Waschen der Lösung mit 2n-H_2SO_4, 10-proz. $KHCO_3$ und Wasser, Trocknen mit Na_2SO_4 und Eindampfen resultierten 544,8 mg. Rohprodukt, das an 20 g. SiO_2 chromatographiert wurde (5% m-Fraktionen). Die mit Methylenchlorid-Methanol (99:1) eluierten Fraktionen 1-3 lieferten 20,4 mg. Edukt. Die Fraktionen 7-8 lieferten 434 mg. Kristalle, welche nach Umkristallisation aus Aceton sowie aus einem Methanol-Aether-Gemisch reines Diol 17 vom Smp. 196-200° lieferten. $[\alpha]_D^{23}$ = + 27,8° ± 2° (c = 0,733 in Chloroform). IR.-Spektrum (CH_2Cl_2), Banden: 3540 (O-H, scharf); 1735 (C=O), 1250 und 1040 (C-O-C asym. bzw. sym. und 970 cm^{-1} (-CH_2-).

$C_{23}H_{36}O_6$ (408,53) Ber. C 67,62 H 8,88%
Gef. C 67,70 H 9,14%

2.5. 3β,15β,17β-Triacetoxy-14-hydroxy-5α,14β-androstan (18) aus 3β,17β-Diacetoxy-14,15β-dihydroxy-5α-14β-androstan (17).

118,5 mg. (0,29 mMol) 3β,17β-Diacetoxy-14,15β-dihydroxy-5α, 14β-androstan (17) wurden mit 4 ml Pyridin und 3 ml Acetanhydrid 16 Std. bei 35° stehen gelassen. Das nach üblichem Aufarbeiten und Filtrieren über wenig SiO_2 erhaltene Rohprodukt lieferte aus Aceton 128 mg. farblose Nadeln vom Smp. 166,5-168,5°; $[\alpha]_D^{25} = -40,4° \pm 2°$ (C = 1,025 in Chloroform). IR.-Spektrum CH_2Cl_2, Banden bei 3580 (O-H); 1720 (C=O); 1225 und 1030 (C-O-C assym. bzw. sym.) und 1360 cm^{-1} (CH_3). NMR.-Spektrum, Signale bei 5,3 (15α-H, Quadruplett); 4,75 (17α-H, Quadruplett) und darunter 3α-H als breite Schulter; 2,9 (16β-H, Multiplett); 2,55 (14α-OH, durch Deuterium austauschbar); 2,1 und 2,0 (3 CH_3CO^-); 1,02 (18-CH_3) und 0,82 ppm. (19-CH_3).

$C_{25}H_{38}O_7$	(480,57)	Ber.	C 66,64	H	8,50%
		Gef.	C 66,73	H	8,40%

2.6. 3β,17β-Dibenzoyloxy-14-hydroxy-5α-androstan (13) aus 3β,14,17β-Trihydroxy-5α-androstan (11).

Zu einer Lösung von 1,800 g. (4,6 mMol) 3β,17β-Diacetoxy-14-hydroxy-5α-androstan (12) in 18 ml Methanol wurden 670 mg. (4,6 x 2 mMol + 10% Ueberschuss) KOH zugegeben und während 2 Std. am Rückfluss gekocht. Das Reaktionsgemisch wurde dann mit 2N-HCl neutralisiert und mit Chloroform ausgeschüttelt. Die Chloroformlösungen wurden mit 10-proz. KOH und Wasser gewaschen, mit Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft. Es resultierte 1,359 g. Rohprodukt, das im Dünnschichtchromatogramm nur 3β, 14,17β-Trihydroxy-5α-androstan enthielt. Dieses wurde mit 22 ml abs. Pyridin und 2 ml Benzoylchlorid 15 Std. bei 35° stehen gelassen. Das Reaktionsgemisch wurde mit Chloroform

versetzt, mit 2N-HCl, 10-proz. KOH und Wasser gewaschen, mit Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft. Nach Filtration über wenig neutralem Al_2O_3 und mehrmaligem Umkristallisieren aus Aceton wurden 1,7 g. (82%) feine farblose Nadeln vom Smp. 190-93°; $[\alpha]_D^{25}$ = + 46,7° ± 2° (C = 0,912 in Chloroform) erhalten. Aus der Mutterlauge konnten weitere 400 mg. verunreinigtes Dibenzoat gewonnen werden. IR.-Spektrum: Banden bei 3520 (O-H, scharf); 1710 (C=O); 1600 und 1585 (C=C, aromat.); 1280 und 1120 (C-O-C); 1180 (C-OH) und 700 cm^{-1} (Aromat monosubstituiert).

$C_{33}H_{40}O_5$	(516,68)	Ber.	C	76,71	H	7,80%
		Gef.	C	76,78	H	7,88%

2.7. 3β,17β-Dibenzoyloxy-5α-androsten-14 (16) und 3β,17β-Dibenzoyloxy-5α-androsten-8 (14), (14) aus 3β,17β-Dibenzoyloxy-14-hydroxy-5α-androstan (13).

Eine auf -5° abgekühlte Lösung von 1,756 g. (3,42 mMol) 3β,17β-Dibenzoyloxy-14-hydroxy-5α-androstan (13), in 45 ml Pyridin wurde mit 2,46 ml (34,2 mMol) $SOCl_2$ versetzt und 3 Std. bei Raumtemperatur stehen gelassen. Nach Zugabe von Eis wurde das Reaktionsgemisch bei 0° mit Chloroform ausgeschüttelt, die Auszüge mit 2N-HCl, 10-proz. $KHCO_3$ und Wasser gewaschen, mit Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft. Das Rohprodukt wurde über wenig Al_2O_3 filtriert. Fraktionierte Kristallisation aus Aceton lieferte 2 Produkte:

1.) 1 g. (58%) 3β,17β-Dibenzoyloxy-5α-androsten-14 (16) vom SMP. 170-71°; $[\alpha]_D^{25}$ = + 63,4° ± 2° (C = 0,996 in Chloroform) IR.-Spektrum (KBr), Banden bei 3037 (C-H Olefin); 1710 (C=O); 1370 (CH_3); 1270 und 1100 (C-O-C) und 700 cm^{-1} (Aromat monosubstituiert). NMR.-Spektrum ($CDCl_3$): zwischen 5,3 und 4,5 ppm. 3 Protonen (3α-H, 15-H vinylog., 17α-H); zwischen 2,35 und 2,8 ppm. 3 Protonen (8-Methin-H und 16-CH_2). Die aromati-

schen zwischen 7,3 und 8,1 ppm. sind nicht zu deuten; 1,13 (18-CH_4); und 0,91 ppm. (19-CH_3).

$C_{33}H_{38}O_4$	(488,663)	Ber.	C 79,48	H	7,68%
		Gef.	C 79,68	H	7,68%

2.) 3β,17β-Dibenzoyloxy-5α-androsten-8(14) (14), [12] (300 mg 17,65%) vom Smp. 162-64°; $[\alpha]_D^{25}$ = 35,4° ± 2° (C = 1,01 in Chloroform); IR.-Spektrum (KBr), Banden bei 3037 (C-H, schwach); 1710 (C=O); 1600 und 1585 (C=C aromat.); 1370 (CH_3) 1270 und 1100 (C-O-C) und 700 cm^{-1} (Aromat monosubstituiert). NMR.-Spektrum ($CDCl_3$), Signale zwischen 8,15 und 7,8 ppm. (aromat); zwischen 5,2 und 4,65 ppm. sind nur noch 2 Protonen zu sehen (3α-H, 17α-H); bei 2,55 (14-H); 2,5 (7-CH_2, 16-CH_3); 1,10 (18-CH_3) 0,79 (19-CH_3). UV.-Spektrum (Aethanol) max. = 195 um (log ε = 5,03).

$C_{33}H_{38}O_4$	(488,66)	Ber.	C 79,48	H	7,68%
		Gef.	C 79,63	H	7,78%

2.8. 3β,17β-Dibenzoyloxy-14,15β-dihydroxy-5α,14β-androstan (19) aus 3β,17β-Dibenzoyloxy-5α-androsten-14 (16).

Eine Lösung von 200 mg. (0,41 mMol) 3β,17β-Dibenzoyloxy-5α--androsten-14 (16) in 8 ml abs. Pyridin wurde mit einer Lösung von 119 mg. (0,41 mMol + 10% Ueberschuss) OsO_4 in abs. Aether versetzt und während 6 Std. unter Licht- und Feuchtigkeitsausschluss bei Raumtemp. stehen gelassen. Das Reaktionsgemisch wurde dann mit 30 ml einer wässerigen Lösung von 12 g. $NaHSO_3$ in 30 ml Wasser so lange unter leichtem Erwärmen gerührt, bis eine leicht trübe Orangefärbung eintrat. Die Lösung wurde dann mit Chloroform extrahiert und die Extrakte mit 2N-HCl, 10-proz. $KHCO_3$ und Wasser gewaschen, mit Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft. Es resultierten 235 mg. farbloses Oel, welches an 20 g. SiO_2 mit einem Gemisch von Benzol-Aether (4:1)

in Fraktionen zu je 7 ml chromatographiert wurde. Die Fraktionen 3-5 lieferten 23 mg. (10%) Edukt 16, Die Fraktionen 7-9 ergaben 202 mg. (88%) 19, Fraktionen 10 und 11 lieferten 5 mg. (2%) Gemisch. Das Produkt 19 ergab nach Umkristallisieren aus Aether und Aceton farblose Nadeln vom Smp. 190-92°; $[\alpha]_D^{25}$ = + 1,0° ± 2° (C = 0,912 in Chloroform). IR.-Spektrum (KBr), Banden bei 3500 (O-H breit, assoziiert); 1710 (C=O); 1600 und 1580 (C=C aromat.); 1370 (CH_3); 1270 und 1100 (C-O-C) und 700 cm^{-1} (Aromat monosubstituiert). NMR.-Spektrum ($CDCl_3$), Signale zwischen 8,2 und 7,35 ppm. (Aromat-H); 4,95 (17α-H, Dublett, 3α-H, breite Schulter); 4,5 (15α-H, Multiplett); zwischen 3,2 und 2,7 ppm. (16-CH_3, Multiplett); 1,13 (18-CH_3) und 0,90 ppm. (19-CH_3).

$C_{33}H_{40}O_6$	(532,677)	Ber.	C 74,41	H	7,57%
		Gef.	C 74,14	H	7,54%

3. Weitere Versuche zur Herstellung von 14,15α-Dihydroxy-5α-androstan-Derivaten.

3.1. Versuche zur 15-Hydroxylierung von 14-Hydroxy-4-androsten-3,17-dion (6) und 14,17α,21-Trihydroxy-4-pregnen-3,20-dion (10).

Sporen einer Schrägagarkultur von Fusarium lini (Bolley) (Herkunft: Centralbureau voor Schimmelkultures, Baarn, Niederlande, CBS) wurden steril zu einer Nährlösung (30 g. Saccharose; 3 g. $NaNO_3$; 0,5 g. $MgSO_4 \cdot 7\ H_2O$; 1,0 g. K_2HPO_4; 0,5 g. KCl; 0,01 g. $FeSO_4 \cdot 7\ H_2O$; dest. Wasser ad 1000 ml; pH ca. 7,3) in fünf Erlenmeyerkolben zur Sporulierung überimpft. Nach fünf Tagen Inkubation wurden die Substrate in folgender Weise zugegeben: Von einer Lösung von 10 mg. 14-Hydroxy-4-androsten-3,17-dion (6) in 1 ml Aceton wurden je 0,5 ml in zwei Nährlösung enthaltende Erlenmeyerkolben steril zugegeben. Mit einer Lösung von 10 mg. 14,17α,21-Trihydroxy-4-pregnen-3,20-dion (10) in 0,75 ml Aceton und 0,25 ml Methanol wurde in gleicher Weise vorgegangen. Die Kolben wurden mit dem als Blindversuch gedachten Kolben (ohne Substrat) auf die Schüttelmaschine gegeben. Je eine Probe von jedem Substrat wurde nach 5, bzw. 8 Tagen folgendermassen aufgearbeitet: Die Lösungen wurden mit Chloroform extrahiert, mit Wasser gewaschen, mit Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft. Aus den nach 5 Tagen aufgearbeiteten Proben ergab der Ansatz mit 6 17,1 mg., (bzw. 22,7 mg. nach 8 Tagen) und derjenige mit 10 12,6 mg. (bzw. 24,7 mg). Da im Dünnschichtchromatogramm kein dem gesuchten Produkt entsprechender Fleck zu sehen war, wurde der Versuch mit 6 abgebrochen. Mit 10 wurde ein weiterer Ansatz mit 1 g. Substrat in gleicher Weise wie oben beschrieben durchgeführt. Es resultierten 2,047 g. Rohprodukt das aus Chloroform 996 mg. Edukt 10 (95%) lieferte.

Aus den Mutterlaugenrückständen konnten trotz Chromatographie keine reinen Produkte isoliert werden.

3.2. Umsetzung von 3β,17β-Diacetoxy-5α-androsten-14 (15) mit J_2 und Ag-Acetat.

Eine Lösung von 100 mg. 3β,17β-Diacetoxy-5α-androsten-14 (15) (0,26 mMol) in 1,2 ml Essigsäure wurde zuerst mit 100 mg. Ag-Acetat, dann portionenweise mit insgesamt 35,7 mg. gepulvertem J_2 während 30 Min. versetzt. Anschliessend wurden 0,12 ml Eisessig-Wasser (25:1) beigefügt und das Reaktionsgemisch bei 90° während 3 Std. gerührt. Hierauf wurde der Rückstand, ein fester Brei, mit heissem Benzol aufgenommen, filtriert und die Filtrate eingedampft. Das in Chloroform aufgenommene Rohprodukt wurde mit 10-proz. $Na_2S_2O_4$-Lösung, 10-proz. $KHCO_3$-Lösung und Wasser gewaschen, mit $MgSO_4$ getrocknet und eingedampft. Es resultierten 103 mg. braunes Oel, welches an 10 g. SiO_2 mit Methylenchlorid-Essigester (5:1) (7,5 ml-Fraktionen) chromatographiert wurde. Die Fraktionen 2 und 3 lieferten 41,7 mg. Edukt, spätere Fraktionen lieferten noch 34,0 mg. öliges Gemisch 7 Substanzen enthaltend, welche nicht durch weitere Chromatographie getrennt werden konnten.

4. Umsetzung von 3β,17β-Diacetoxy-15β-mesyloxy-14-hydroxy-5α,14β-androstan (20) mit NaJ in Eisessig zu 3β-Acetoxy-5α,14β-androst-16-en-15-on (21).

4,1. 3β,17β-Diacetoxy-15β-mesyloxy-14-hydroxy-5α,14β-androstan (20) aus 3β,17β-Diacetoxy-14,15β-dihydroxy-5α,14β-androstan (17).

Eine Lösung von 768,9 mg. (1,88 mMol) Diol 17 in 30 ml abs. Pyridin wurde mit 1,46 ml (18,8 mMol) Methansulfonylchlorid 36 Std. bei 35° stehen gelassen. Nach Eindampfen wurde der Rückstand in Chloroform gelöst, die Lösung mit 2N-HCl, 10-proz. $KHCO_3$ und Wasser gewaschen, mit $MgSO_4$ getrocknet und eingedampft. Nach Filtration über wenig SiO_2 wurden aus Aceton-Aether 860 mg. (94%) farblose Kristalle vom Smp. 168-169°; $[\alpha]_D^{25} = -25{,}4° \pm 2°$ (C = 0,808 in Chloroform) erhalten.

$C_{24}H_{38}O_8S$	(486,62)	Ber.	C 59,24 %	H 7,87	S 6,59
		Gef.	C 59,52 %	H 7,95	S 6,73

4.2. Umsetzung von 3β,17β-Diacetoxy-15β-mesyloxy-14-hydroxy-5α,14β-androstan (20) mit NaJ in Eisessig zu 3β-Acetoxy-5α,14β-androst-16-en-15-on (21).

Zu einer Lösung von 250 mg. (0,51 mMol) 3β,17β-Diacetoxy-15β-mesyloxy-14-hydroxy-5α,14β-androstan (20) in 15 ml Eisessig wurden 775 mg. (5,19 mMol) NaJ zugegeben und das Reaktionsgemisch unter Rückfluss erhitzt. Nach 12, bzw. 20, 32, 40, 52 Std. wurden Proben im Dünnschichtchromatogramm untersucht. Nach 52 Std. wurden weitere 2,8 g. NaJ zugegeben, worauf nur noch wenig Edukt vorhanden war. Hierauf wurde mit Wasser versetzt, mit Chloroform extrahiert, die Lösung mit 10-proz. $KHCO_3$, 10N-$Na_2S_2O_3$ und Wasser gewaschen, mit Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft. Erhalten wurden 185,3 mg. dunkel-

braunes Oel, das an 40 g. SiO_2 mit Methylenchlorid und Methylenchlorid-Methanol (99:1) als Eluens chromatographiert wurde (Fraktionen zu 25 ml). Die Fraktionen 41-46 lieferten 78,4 mg. Edukt 20, die Fraktionen 24-32 ergaben 61,6 mg. braunes Oel, das an 4 g. neutralem Al_2O_3 mit Methylenchlorid-Methanol (99:1) als Eluens chromatographiert wurde. Es resultierten 37,5 mg. leicht gelb gefärbtes Oel, welches im Dünnschichtchromatogramm einheitlich war. Das IR.-Sepktrum (CH_2Cl_2) zeigte Banden bei 1720 (C=O); 1690 und 1580 (α,β-ungesättigtes Keton); 1230 und 1020 (C-O-C assym. bzw. sym.) und 1370 cm^{-1} (CH_3). NMR.-Spektrum ($CDCl_3$), Signale bei 7,3 1H,β-vinyl-H, Dublett); 6,08 (1H,α-vinyl-H, Dublett) $J_{\alpha,\beta}$ = 6 Hz.; 4,7 (3α-H, breite Schulter); 2,0 (2 CH_3CO^-); 1,24 (18-CH_3); 0,8 ppm. (19-CH_3). UV.-Spektrum (Aethanol),Maxima bei 220 nm. (log ε = 3,29) und 322 nm. (log ε = 1,82).

4.3. 3β-Acetoxy-5α,14β-androstan-15-on (22) aus 3β-Acetoxy-5α,14β-androst-16-en-15on (21).

Eine Lösung von 31 mg. (0,09 mMol) 3β-Acetoxy-5α,14β-androst-16-en-15-on (21) in 20 ml Essigester wurde mit ca. 20 mg. Pd/C als Katalysator bei 25° hydriert. Nach 8 Min. waren 1,95 ml H_2 (2,09 ml = 1 Aequivalent H_2) aufgenommen. Nach abfiltrieren des Katalysators und Eindampfen resultierten 30,5 mg. (97,75%) farbloses Oel, das nach Filtration über 2,5 g. neutralem Al_2O_3 28 mg. farbloses Oel lieferte, welches aus Aether Pentan 3,3 mg. Kristalle vom Smp. 112-14,5° ergab. Sie waren im Dünnschichtchromatogramm einheitlich. Die Spektren wurden mit dem durch Al_2O_3 filtrierten Oel aufgenommen. Im IR.-Spektrum (CH_2Cl_2), Banden bei 1730 (C=O, Acetyl und Fünfring-Keton); 1230 und 1020 (C-O-C assym. bzw. sym.) und 1370 cm^{-1} (CH_3). Im NMR.-Spektrum ($CDCl_3$), Signale bei 4,7 (1 H, breite Schulter = 3α-H); zwischen 2,38 und 2,11 (3 H, Multiplett, 16 CH_2 ?, 8-H?); 2,02(2 CH_3CO^-); 1,16 (18-CH_3) und 0,79 ppm. (19-CH_3).

5. Synthese und Reaktionen von 3β,17β-Diacetoxy-14,15α-epoxy-5α-androstan (38) und von 3β,17β-Diacetoxy-14,15β-epoxy-5α,14β-androstan (34).

5.1. 3β,17β-Diacetoxy-14,15α-epoxy-5α-androstan (38) und 3β,17β-Diacetoxy-14,15β-epoxy-5α,14β-androstan (34) aus 3β,17β-Diacetoxy-5α-androsten-14 (15).

Eine Lösung von 200 mg. (0,53 mMol) 3β,17β-Diacetoxy-5α-androsten-14 (15) in 3,5 ml abs. Chloroform wurde bei 0° mit 185 mg. (1,06 mMol) m-Chlor-perbenzoesäure versetzt und unter Licht- und Feuchtigkeitsausschluss während 15 Std. bei 0° stehen gelassen. Das Reaktionsgemisch wurde hierauf mit 10-proz. NaJ-Lösung, 0,1N-$Na_2S_2O_3$-Lösung, 10-proz. $KHCO_3$ und Wasser gewaschen, mit $MgSO_4$ getrocknet und eingedampft. Es resultierten 228,4 mg. farbloses Oel, welches im Dünnschichtchromatogramm zwei Punkte erkennen liess. Das Rohprodukt wurde an 50 g. SiO_2 chromatographiert (40 ml-Fraktionen). Die Fraktionen 1-8 wurden mit Benzol-Aether (50:3), die weiteren Fraktionen mit Benzol-Aether (100:13) eluiert. Die Fraktionen 12 und 13 ergaben aus Aether 135 mg. (64,5%) 3β,17β-Diacetoxy-14,15α-epoxy-5α-androstan (38) in Plättchen vom Smp. 150-53,5°; $[\alpha]_D^{25} = -5,9^{\circ} \pm 2^{\circ}$ (C = 1,118 in Chloroform). IR.-Spektrum ($CHCl_3$), Banden bei 1720 (C=O); 1370 (CH_3); 1230 und 1020 (C-O-C, assym. bzw. sym.) NMR.-Spektrum ($CDCl_3$) Signale bei 4,60 ppm. (2 H, Triplett, 17α-H; $J_{17\alpha,16\alpha}$ = 8 Hz. $J_{17\alpha,16\beta}$ = 8 Hz., darunter 3α-H als breite Schulter); 3,45 (15β-H, Singulett); Multiplett zwischen 2,85 und 2,35 (16 CH_2) 2,00 (2 CH_3CO^-); 0,940 (18-CH_3); 0,88 (19-CH_3).

$C_{23}H_{34}O_5$ (390,52)	Ber.	C	70,74	H	8,78%
	Gef.	C	70,82	H	8,89%

Die Fraktionen 15 und 16 lieferten aus Aceton-Aether 63,7 mg.

(30,6%) 3β,17β-Diacetoxy-14,15β-epoxy-5α,14β-androstan (34) in weissen Nadeln vom Smp. 192-94°; $[\alpha]_D^{25}$ = + 11,05° ± 2° (C = 0,923 in Chloroform). IR.-Spektrum ($CHCl_3$), Banden bei 1720 (C=O); 1370 (CH_3); 1070; 1020 (C-O-C). NMR.-Spektrum ($CDCl_3$), Signale bei 4,7 ppm. (2 H, Dublett, 17α-H, $J_{17\alpha-16\alpha}$ = 6,5 Hz., $J_{17\alpha-16\beta}$ = 0 Hz., darunter das 3α-H als breite Schulter); 3,43 ppm. (1 H, Singulett, 15α-H); 2,03 und 2,00 ppm. (2 CH_3CO^-); 1,03 (18-CH_3) und 0,88 (19-CH_3).

$C_{23}H_{34}O_5$	(390,52)	Ber.	C 70,74	H	8,78%
		Gef.	C 70,65	H	8,87%

5.2. Umsetzung von 3β,17β-Diacetoxy-14,15α-epoxy-5α-androstan (38) mit NaJ in Eisessig zu 3β-Acetoxy-5α,14β-androst-16-en-15-on (21).

Eine Lösung von 250 mg. (0,64 mMol) 3β,17β-Dicaetoxy-14,15α-epoxy-5α-androstan (38) in 25 ml abs. Eisessig wurde mit 9,6 g. (64 mMol) NaJ während 5 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach Verdünnen mit Wasser wurde mit Chloroform ausgeschüttelt, die Auszüge mit 2N-$NaCO_3$, 10-proz. $Na_2S_2O_3$ und Wasser gewaschen, mit $MgSO_4$ getrocknet und eingedampft. Das Rohprodukt (264 mg.) wurde an 70 g. SiO_2 mit Methylenchlorid (35 ml-Fraktionen) chromatographiert. Die Fraktionen 19-21 lieferten 80 mg. (38%) gelbliches Oel, das im Dünnschichtchromatogramm einheitlich war. Im IR.-Spektrum (CH_2Cl_2), Banden bei 1720 (C=O); 1690 (α,β-ungesättigtes Keton); 1370 (CH_3); 1230 und 1020 cm^{-1} (C-O-C, assym. bzw. sym.). NMR-Spektrum ($CDCl_3$), Signale bei 7,30 (1-H Dublett, α-H vinyl, $J_{\alpha,\beta}$ = 6 Hz.); 6,08 (1-H, Dublett, β-H vinyl, $J_{\alpha,\beta}$ = 6 Hz.); 4,70 (3α-H, breite Schulter); 2,0 (CH_3CO^-); 1,24 (18-CH_3); 0,8 ppm. (19-CH_3). UV.-Spektrum (Aethanol): Maxima bei 221,5 nm. (log ε = 3,231) und 326 nm. (log ε = 1,71).

5.3. 3β,17β-Diacetoxy-5α,14β-androstan-15-on (37) aus 3β,17β-Diacetoxy-14,15α-epoxy-5α-androstan (38).

Eine Lösung von 150 mg. 3β,17β-Diacetoxy-14,15α-epoxy-5α-androstan (38) in 4,5 ml Aceton wurde mit 0,34 ml frisch destilliertem BF_3-Diaetherat 4 Std. bei Raumtemp. stehen gelassen. Nach langsamer Zugabe von wenig Wasser wurde mit Chloroform ausgeschüttelt, die Auszüge mit $MgSO_4$ getrocknet und eingedampft. Das Rohprodukt (190 mg.) wurde an 80 g. SiO_2 mit Methylenchlorid als Eluens (40 ml-Fraktionen) chromatographiert. Die Fraktionen 17 und 18 lieferten 58 mg. im Dünnschichtchromatogramm einheitliches Oel. Dieses zeigte im IR.-Spektrum Banden bei 1735 (Acetyl + 5-Ring Keton); 1370 (CH_3); 1230 und 1020 cm^{-1} (C-O-C, assym. bzw. sym.). NMR.-Spektrum ($CDCl_3$), Signale bei 4,90 (17α-H, Dublett, $J_{17\alpha,16\alpha}$ = 6 Hz.); 2,90 und 2,60 (16α-H, Dublett, $J_{16\alpha,17\alpha}$ = 6 Hz.) wobei $J_{16\alpha,16\beta}$ = 20 Hz.; 2,04 und 1,96 (2 CH_3CO^-) 1,15 (18-CH_3); 0,80 ppm. (19-CH_3).

5.4. 3β,17β-Diacetoxy-14,15α-dihydroxy-5α,14β-androstan (39) aus 3β,17β-Diacetoxy-14,15α-epoxy-5α-androstan (38).

Eine Lösung von 200 mg. (0,51 mMol) 3β,17β-Diacetoxy-14,15α-epoxy-5α-androstan (38) in 7,5 ml Dioxan wurde mit 2,8 ml 1N-H_2SO_4 (0,51 mMOL x 3) 16 Std. bei Raumtemp. stehen gelassen. Die Reaktionslösung wurde dann unter Eiskühlung mit Na_2CO_3 neutralisiert, mit Methylenchlorid ausgeschüttelt, die Auszüge mit Wasser gewaschen, mit $MgSO_4$ getrocknet und eingedampft. Es resultierten 215 mg. Kristalle, die an 80 g. SiO_2 (40 ml-Fraktionen) chromatographiert wurden. Fraktionen 1-8 wurden mit Methylenchlorid, Fraktionen 9-13 mit Methylenchlorid, das 0,5% Methanol enthielt, die Fraktionen 14-37 mit Methylenchlorid-Methanol (99:1) und die weiteren Fraktionen mit Methylenchlorid-Methanol (97:3) eluiert. Die Fraktionen

15-17 lieferten 37 mg. 3β,17β-Diacetoxy-5α,14β-androstan-15-on (37). Die Fraktionen 24-30 ergaben aus Aceton 70 mg. 3β,17β-Diacetoxy-14,15α-dihydroxy-5α,14β-androstan (39) in farblosen Nadeln vom Smp. 205-206°; $[\alpha]_D^{25}$ = + 4,2° ± 2° (C = 0,978 in Chloroform). IR.-Spektrum (CH_2Cl_2), Banden bei 3600 (O-H); 1730 (C=O); 1365 (CH_3); 1220 und 1020 cm^{-1} (C-O-C, assym. bzw. sym.). NMR.-Spektrum ($CDCl_3$), Signale bei 5,03 (1 H, Triplett, 17α-H; $J_{16\alpha,17\alpha}$ = 5,5 Hz.; $J_{16\beta,17\alpha}$ = 5,5 Hz.) 4,65 (1 H, flache Schulter, 3α-H); 4,35 (1 H, Triplett, 15β-H $J_{15\beta,16\alpha} = J_{15\beta,16\beta}$ = 4,5 Hz.); zwischen 2,30 und 2,10 (3 H, Multiplett); 2,05 und 2,01 (2 CH_3CO^-); 0,98 (18-CH_3); 0,81 ppm. (19-CH_3).

Massenspektrum: vgl. theoretischer Teil.

$C_{23}H_{36}O_6$	(408,53)	Ber.	C	67,62	H	8,88%
		Gef.	C	67,62	H	8,97%

5.5. 3β,17β-Diacetoxy-14,15β-epoxy-5α,14β-androstan (34) aus 3β,17β-Diacetoxy-14,15α-dihydroxy-5α,14β-androstan (39).

Eine Lösung von 350 mg. (0,85 mMol) 3β,17β-Diacetoxy-14,15α-dihydroxy-5α,14β-androstan (39) in 12 ml abs. Pyridin wurde mit 0,7 ml (0,85 mMol x 10) Methansulfonylchlorid während 48 Std. bei 35° stehen gelassen. Das Reaktionsgemisch wurde mit Chloroform verdünnt, bei 0° mit 2N-HCl, 10-proz. $KHCO_3$ und Wasser gewaschen, mit $MgSO_4$ getrocknet und eingedampft. Das Rohprodukt (340 mg.) wurde über wenig SiO_2 filtriert und lieferte aus Aceton farblose Nadeln vom Smp. 192-95°; $[\alpha]_D^{25}$ = + 11,1° ± 2° (C = 0,962 in Chloroform). Der Mischsmp. mit 3β,17β-Diacetoxy-14,15β-epoxy-5α,14β-androstan (34) zeigte keine Depressionen. Die IR.- und NMR.-Spektren waren identisch.

ZUSAMMENFASSUNG

Für die weitere Untersuchung der von M. Schüpbach (Dissertation Basel 1965) gefundenen Umlagerung eines 14α-Hydroxy-15α-mesyloxy-cardenolids 1 zu einem C-Homo-D-Nor-Steroid waren Androstanderivate mit einer 14α,15α- und einer 14β,15β-Diol-Gruppierung als Ausgangsmaterial erforderlich. Ausgehend von 14,21-Dihydroxy-5α-pregn-4-en-3,20-dion (10) wurden über 6 Stufen die Verbindungen 3β,17β-Diacetoxy- sowie 3β,17β-Dibenzoyloxy-5α-androsten-14 (15) bzw. (16) synthetisiert. Wider Erwarten lieferte die Oxydation der oben genannten Δ^{14}-Olefine mit OsO_4 ausschliesslich die 14,15β-cis-Diole. Die isomeren 14,15α-cis-Diole konnten weder auf chemischem noch auf mikrobiologischem Wege hergestellt werden. Das aus 3β,17β-Diacetoxy-14,15β-dihydroxy-5α,14β-androstan (17) bereitete 3β,17β-Diacetoxy-15β-mesyloxy-14-hydroxy-5α,14β-androstan (20) lieferte nach Behandlung mit NaJ in Eisessig statt des erwarteten C-Homo-D-Nor-Steroids 3β-Acetoxy-5α,14β-androst-16-en-15-on (21). Katalytische Hydrierung mit Pd ergab 3β-Acetoxy-5α,14β-androstanon-15 (22). Die Konstitution dieser neuen Verbindungen ergab sich aus den spektralen Eigenschaften, welche das Vorliegen der isomeren 3β-Acetoxy-5α-androst-16-en-15-on, 3β-Acetoxy-5α-androst-15-en-17-on (31) und 3β-Acetoxy-5α,14β-androst-15-en-17-on (32) ausschlossen. Um zu prüfen, ob das 3β-Acetoxy-5α,14β-androst-16-en-15-on (21) sich über ein 14,15-Epoxid bildet, wurden 3β,17β-Diacetoxy-14,15β-epoxy-5α-androstan (38) und 3β,17β-Diacetoxy-14,15β-epoxy-5α,14β-androstan (34) durch Umsetzung von 3β,17β-Diacetoxy-5α-androsten-14 (15) mit m-Chlorperbenzoesäure hergestellt. Die Behandlung der beiden Epoxide mit NaJ in Eisessig führte in der Tat zum gleichen Δ^{16}-15-Keton. Um das Verhalten der 15-Mesylate der 14,15-trans-Diole bei der Solvolyse vergleichen zu können wurde 3β,17β-Diacetoxy-14,15α-epoxy-5α-androstan (38) mit BF_3 in Aceton behandelt.

Es resultierte 3β,17β-Diacetoxy-5α,14β-androstanon-15 (37). Die Umsetzung des gleichen Epoxids mit H_2SO_4 in Dioxan führte ebenfalls zu 3β,17β-Diacetoxy-5α,14β-androstanon-15 (37) und zu 3β,17β-Diacetoxy-14,15α-dihydroxy-5α,14β-androstan (39). Bei der Umsetzung dieser Verbindung mit Methansulfonylchlorid in Pyridin entstand überraschenderweise nicht das erwartete 15-Mesylat, sondern das bekannte 3β,17β-Diacetoxy-14, 15β-epoxy-5α,14β-androstan (34).

LITERATURVERZEICHNIS

[1] S. Bernstein, J.J.Brown,L.I.Feldmann und N.E.Rigler. J. Am. Chem. Soc. 81 4956 (1959)

[2] M. Schüpbach, Dissertation, Basel 1965.

[3] W. Zürcher und Ch.Tamm, unpublizierte Versuche.

[4] E.L. Eliel, Stereochemistry of Carbon compounds. S. 188; McGraw-Hill Book Company inc. London 1962.

[5] E. Ghera, Tetrahedron Letters 1965, 4181; 1967, 17.

[6] J. Meinwald, G.G.Curtis und P.G.Gassman. J. Am. Chem. Soc. 84 116 (1962)

[7] N.L. Wendler, R.F.Hirschmann, H.L.Slates und R.W.Walker. J. Am. Chem. Soc. 77 1632 (1955)

[8] Y. Mazur und M.Nussim. J. Am. Chem. Soc. 83 3911 (1961)

[9] H. Iizuka und A.Naito. Microbial Transformations of Steroids and Alkaloids. University of Tokyo Press, University Park Press 1967.

[10] S.H. Eppstein, P.D.Meister, D.H.Petersen, H.C.Murray, H.M.Leigh-Osborn, A.Weintraub, L.M. Reineke und R.G.Meeks. J. Am. Chem. Soc. 80 3382 (1958)

[11] A. Schubert, D.Ouken, R.Siebert und K.Keller. Chem. Berichte 91 2549 (1958)

[12] S. Bernstein, M.Heller, L.I.Feldmann, W.S.Allen, R.H.Blank und C.E.Linden. J. Am. Chem. Soc. 82 3685 (1960)

[13] C.J.W. Brooks und J.K.Norjmberski. Biochem. J. 55 371 (1953)

[14] M. Tanabe und D.F.Crowe. J. org. Chemistry 30 2776 (1965)

[15] F. Sondheimer, S.Bernstein und R.Mechoulam. J. Am. Chem. Soc. 82 3209 (1960)

[16] H. Ishii, Chem. Pharm. Bull. (Tokyo) 10 354 (1962)

[17] L. Mamlock, A.Horeau und J.Jacques. Bull.Soc.Chim. France 1965 III 2359

[18] W.S. Johnson, R.Bannister, R.Pappo und J.E.Pike. J. Am. Chem. Soc. 78 6354 (1956)

[19] W. Hückel, Fortschritte der chemischen Forschung Band 6, Heft 2, Juli 1966

[20] A.F. St.André, H.B.McPhillamy, J.A.Nelson, A.C.Shabica und G.R.Scholz. J. Am. Chem. Soc. 74 5506 (1952)

[21] B.M. Bloom, E.J.Agnello und G.D.Laubach. Experientia 12 27 (1965)

[22] E.J. Corey, J. Am. Chem. Soc. 76 175 (1954)

[23] J.R. Billeter und K.Miescher. Helv. 34 2053 (1951)

[24] R. Antonucci, S.Bernstein, D.Giancola und K.J.Sax. J. Org. Chemistry 16 1891 (1951)

[25] K. Jamasaki, J. Chem. Soc. (Japan) 72 680

[26] E. Hauser, H.Linde und K.Meyer. Helv. 49 1212 (1966)

[27] J. Baran, J. Org. Chemistry, 25 257 (1960)

[28] A. Horeau, Tetrahedron Letters 1961 506

[29] A. Horeau, Tetrahedron Letters 1962 965

[30] A. Horeau, Bull. Soc. Chim. France 1964 2673

[31] A. Horeau, J. Am. Chem. Soc. 86 3171 (1964)

[32] A. Horeau, und B.Kagan.
Tetrahedron 20 2431 (1964)

[33] H. Hasegawa , Y.Sato und K.Tsuda.
Chem. Pharm. Bull. (Japan) 11 1275 (1963)

[34] M. Fétizon und M.Golfier.
Bull. Soc. Chim. France 1966, I 871

[35] R.F. Zürcher, Helv. 44 1380 (1961)

[36] R.F. Zürcher, Helv. 46 2055 (1963)

[37] A. Gubler Und Ch.Tamm.
Helv. 41 301 (1958)

[38] C. Prevost Compt. rend. 197 1661 (1933)

[39] R.B. Woodward und R.F.Brucher.
J. Am. Chem. Soc. 80 209 (1958)

[40] S. Winstein und R.E.Buckles.
J. Am. Chem. Soc. 64 2787 (1942)

[41] S. Winstein und R.E.Buckles.
J. Am. Chem. Soc. 75 2297 (1953)

[42] K.B. Wiberg und R.E.Saegebarth.
J. Am. Chem. Soc. 79 6256 (1953)

[43] J. Fajkos, Coll. czech. chem. Comm. 23 1559 (1958)

[44] F. Sondheimer, S.Bernstein und R.Mechoulam.
J. Am. Chem. Soc. 82 3212 (1960)

[45] K. Tori, T.Komeno und T.Nahagawa.
J. Org. Chemistry 29 1136 (1964)

[46] A. Lardon und T.Reichstein.
Helv. 46 392 (1963)

[47] P. Hofer, H.Linde und K.Meyer.
Helv. 45 1041 (1962)

[48] A. Bowers, E.Denot, R.Urquiza und L.M.Sanches-Hidalgo.
Tetrahedron 8 116 (1960)

[49] C.W. Shoppee, M.E.H.Howden, R.W.Killik und G.H-R. Summers.
J. Chem. Soc. (1959) 630

[50] H.B. Henbest und T.T.Wrigley.
J. Chem. Soc. (1957) 4596

[51] E. Yoshii und M.Yamasaht.
Chem. Pharm. Bull. (Japan) 16 1158 (1968)

[52] A. Weissberger, "Heterocyclic compounds with three and four-membered Rings, Part one,Interscience Publishers, New York 1961

[53] T. Reichstein und C.W.Shoppee.
Discuss. Farad. Soc. Nr.7 305 (1949)

[54] E. Stahl, Dünnschichtchromatographie, 2.Auflage Springer-Verlag, Berlin, Göttingen, Heidelberg 1967

CURRICULUM VITAE

Am 30. Dezember 1937 wurde ich, André Nikitin als Sohn des Serge Nikitin, Professor für Physik an der Universität Strasbourg (Frankreich) und dessen Gattin Renée, geb. von Geymüller in Strasbourg (Frankreich) geboren.
Während 5 Jahren besuchte ich die Primarschule in Zürich. Danach zogen wir nach Strasbourg zurück, wo ich nach 7 Jahren Schulzeit am Lycée Klébèr das Baccalauréat Série Sciences Expérimentales bestand. Ich studierte dann 2 Jahre an der Universität Strasbourg, wo ich die Vorlesungen und Praktika des certificat de M.P.C. (Mathématiques, Physique, Chimie) besuchte. Im November 1959 immatrikulierte ich mich an der Philosophisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität Basel. Im April 1960 bestand ich das 1.Vordiplom (Wahlfach Zoologie), im September 1962 das 2.Vordiplom und im November 1963 erwarb ich das Chemiker-Diplom. Von Januar 1964 bis Mai 1965 absolvierte ich laut Abkommen zwischen der Schweiz und Frankreich betreffend ihrer Doppelbürger, den Militärdienst in Frankreich. Im Dezember 1965 begann ich unter der Leitung von Herrn Prof. Ch. Tamm die vorliegende Arbeit.
Der J.R.Geigy-Jubiläumsstiftung danke ich für die Erteilung eines Doktoranden-Stipendiums.
Meine Ausbildung an der Universität Basel verdanke ich den folgenden Herren Professoren und Dozenten:

M. Brenner, P. Buchner, G. Colon, H. Dahn, P. Diehl, H. Erlenmeyer†, S. Fallab, C. Grob, P. Huber, W. Kuhn†, H. Labhart, A. Marxer, H. Nüesch, A. Portmann, H. Seiler, W. Rathfelder, T. Reichstein, P. Schiess, Ch. Tamm, R. Wizinger, R.F. Zürcher